

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
3 juillet 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/053939 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

C07D 235/28, 235/30, 401/12,

409/14, 401/14, 405/12, 401/06, 409/12, 405/14, 403/12,  
413/12, 401/04, 403/14, 471/04, 417/06

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/04477

(22) Date de dépôt international :

20 décembre 2002 (20.12.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01/16647 21 décembre 2001 (21.12.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SO-  
CIE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'AP-  
PLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR];  
Société par Actions Simplifiée, 42, rue du Docteur Blanche,  
F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : POITOUT,  
Lydie [FR/FR]; 2, rue Anatole France, F-94270 Le  
Kremlin Bicêtre (FR). BRAULT, Valérie [FR/FR]; 5,  
rue de la Ferme de Belleville, F-91190 Gif-sur-Yvette  
(FR). FERRANDIS, Eric [FR/FR]; 74, avenue Guy de  
Coubertin, F-78470 Saint-Rémy-les-Chevreuse (FR).  
THURIEAU, Christophe [FR/FR]; 10, boulevard Emile  
Augier, F-75116 Paris (FR).

(74) Mandataire : BOURGOUIN, André; Beaufour Ipscn -  
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24, rue  
Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK,  
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),  
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

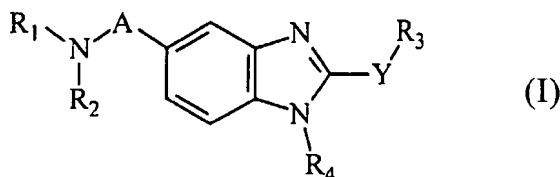
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS GNRH ANTAGONISTS

(54) Titre : DERIVES DE BENZIMIDAZOLE ET LEUR UTILISATION COMME ANTAGONISTES DE GNRH



(57) Abstract: The invention concerns novel benz-  
imidazole derivatives of formula (I), wherein: A, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> represent diverse variable groups.  
Said products have a GnRH (Gonadotropin-Releasing  
Hormone) antagonist activity. The invention also concerns  
pharmaceutical compositions containing said products for  
preparing a medicine.

(57) Abrégé : La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés de benzimidazoles de formule (I) dans laquelle A, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, et R<sub>4</sub> représentent divers groupes variables. Ces produits possèdent une activité antagoniste de la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone). L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

WO 03/053939 A1

## DERIVES DE BENZIMIDAZOLE ET LEUR UTILISATION COMME ANTAGONISTES DE GNRH.

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés de benzimidazoles (amino- et thio- benzimidazoles). Ces produits possèdent une activité antagoniste de la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone). L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

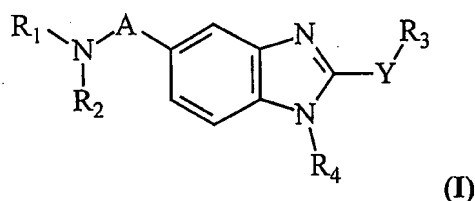
GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone), appelé également LHRH (Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone) est un décapeptide hypothalamique (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>) qui régule le système de reproduction chez les vertébrés. Il est déversé dans les capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire de l'éminence médiane et de la tige pituitaire. Par ce réseau il gagne l'hypophyse antérieure et atteint, par un deuxième réseau capillaire, la cellule cible gonadotrope. GnRH agit au niveau de la membrane des cellules cibles, par l'intermédiaire de récepteurs à sept segments transmembranaires couplés à la phospholipase C par l'intermédiaire de protéines G conduisant à une élévation du flux calcique intracellulaire. Son action induit la biosynthèse et la libération des hormones gonadotropes FSH (follicle-stimulating hormone) et LH (luteinizing hormone). Les agonistes et antagonistes de GnRH se sont révélés efficaces chez la femme dans le traitement de l'endométriose, le fibrome, le syndrome des ovaires polykystiques, le cancer du sein, de l'ovaire et de l'endomètre, la désensibilisation hypophysaire gonadotrope lors des protocoles de procréation médicalement assistée ; chez l'homme, dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate et le cancer de la prostate ; et dans le traitement de la puberté précoce masculine ou féminine.

Les antagonistes de GnRH actuellement utilisés sont des composés peptidiques qui doivent être généralement administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée en raison de leur faible bio-disponibilité orale. Les antagonistes non peptidiques de GnRH, qui présentent quant à eux l'avantage de pouvoir être administrés par voie orale, font l'objet de nombreux efforts de recherche. Par exemple, des composés non-peptidiques

antagonistes de GnRH ont été décrits dans *J. Med. Chem.*, 41, 4190-4195 (1998) et *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 2597-2602 (2001).

La présente invention concerne une nouvelle famille de composés non peptidiques antagonistes de GnRH.

- 5 L'invention a donc pour objet un composé de formule générale (I)



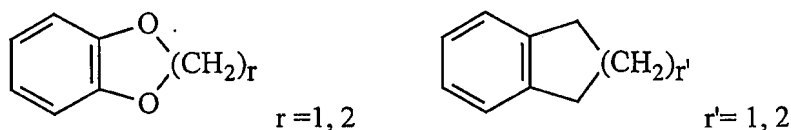
sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

A représente -CH<sub>2</sub>- ou -C(O)- ;

- 10 Y représente -S- ou -NH- ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle, un (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)bicycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle identiques ou différents, ou un radical de formule - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X dans laquelle

- 15 X représente, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle, aryl-carbonyle ou hétéroaryle, ou bien un radical de formule



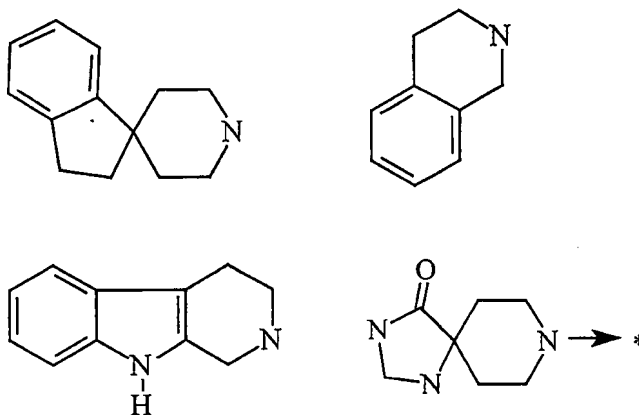
les radicaux (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X'-Y', halo, oxo, nitro, cyano, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino et di((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl)amino, hydroxy, N<sub>3</sub> ;

X' représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-, -NH-SO<sub>2</sub>- ou une liaison covalente ;

Y' représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; hétéroaryle ou aryle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halo, nitro, cyano, amino, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, hydroxy, N<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino et di((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl)amino ;

n représente un entier de 0 à 6 et n' un entier de 0 à 2 ;

ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle, un hétérobicycloalkyle ou un radical de formule :



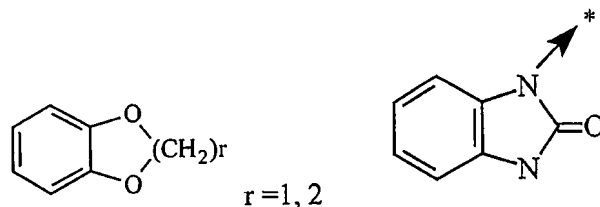
le radical que forment ensemble R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X''-Y'', oxo, hydroxy, halo, nitro, cyano;

X'' représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O- ou une liaison covalente ;

Y'' représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, arylalkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-carbonyle, halo, hydroxy, nitro, cyano, CF<sub>3</sub>,

OCF<sub>3</sub>, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino et di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino) ; ou bien un radical de formule

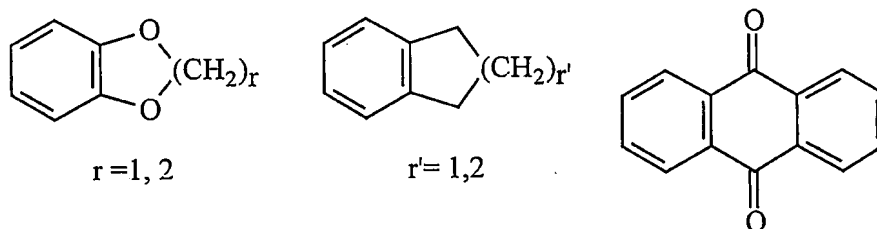


n'' représente un entier de 0 à 4 ;

R<sub>3</sub> représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-W<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z<sub>3</sub>

5 W<sub>3</sub> représente une liaison covalente, -CH(OH)- ou -C(O)- ;

Z<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, adamantyle, aryle, un hétéroaryle, ou bien un radical de formule



le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-V<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>, halo, nitro, cyano, N<sub>3</sub>, hydroxy ;

10

V<sub>3</sub> représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO<sub>2</sub>- ou une liaison covalente ;

Y<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino, phénylcarbonylméthyle, hétérocycloalkyle ou aryle ;

15 p, p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R<sub>4</sub> représente un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-R''<sub>4</sub>

R''<sub>4</sub> représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; ou un radical de formule -NW<sub>4</sub>W'<sub>4</sub>

5 W<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ou (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ;

W'<sub>4</sub> représente un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Q<sub>4</sub>-Z<sub>4</sub> ;

Q<sub>4</sub> représente une liaison covalente, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-[CH<sub>2</sub>]<sub>r</sub>-[O]<sub>t</sub>-[CH<sub>2</sub>]<sub>t'</sub>-ou -C(O)-O-;

t, t' et t'' représentent, indépendamment, 0 ou 1 ;

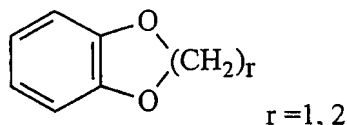
10 Z<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituents identiques ou différents choisis parmi : (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyldithio et hydroxy ; (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyle ; (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituents identiques ou différents choisis parmi : (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-  
15 carbonyle et (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyle; cyclohexène ; adamantyle ; hétéroaryle ; aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>q''</sub>-V<sub>4</sub>-Y<sub>4</sub>, hydroxy, halo, nitro, cyano ;

V<sub>4</sub> représente -O-, -S-, -NH-C(O)- ou une liaison covalente ;

20 Y<sub>4</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; amino ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino ; di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino; aralkyle ; hétérocycloalkyle ;

q'' représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien Z<sub>4</sub> représente un radical de formule



s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halo représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence chloro, fluoro ou bromo. L'expression alkyle  
5 (lorsqu'il n'est pas donné plus de précision), représente de préférence un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle, pentyle ou amyle, isopentyle, neopentyle, 2,2-diméthyl-propyle, hexyle, isohexyle ou 1,2,2-triméthyl-propyle. Le terme (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle désigne un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de  
10 carbone, linéaire ou ramifié, tels les radicaux contenant de 1 à 6 atomes de carbone tels que définis ci-dessus mais également heptyle, octyle, 1,1,2,2-tétraméthyl-propyle, 1,1,3,3-tétraméthyl-butyle. Le terme alkyl-carbonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthylcarbonyle, éthylcarbonyle. Le terme hydroxyalkyle désigne les radicaux dans  
15 lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple hydroxyméthyle, hydroxyéthyle.

Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison), comme par exemple vinyle, allyle, propényle, butényle ou  
20 pentényle. Par alkynyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une double insaturation (triple liaison) comme par exemple un radical éthyneyle, propargyle, butynyle ou pentynyle.

Le terme alkoxy désignent les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini  
25 ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentyloxy. Le terme alkoxy-carbonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkoxy est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle. Le terme alkylthio désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus  
30 comme par exemple méthylthio, éthylthio. Le terme alkylidithio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthyldithio (CH<sub>3</sub>-S-S-), éthyldithio ou propyldithio.

Le terme (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle désigne un système monocyclique carboné saturé comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, et de préférence les cycles cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. L'expression hétérocycloalkyle désigne un système saturé monocyclique ou bicyclique condensé contenant de 2 à  
5 7 atomes de carbone et au moins un hétéroatome. Ce radical peut contenir plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. De préférence, les hétéroatomes sont choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote. Comme exemple d'hétérocycloalkyle, on peut citer les cycles contenant au moins un atome d'azote tels que pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, isothiazolidine, thiazolidine, isoxazolidine, oxazolidine, pipéridine,  
10 pipérazine, azépane, diazépane, morpholine, décahydroisoquinoline mais également les cycles ne contenant aucun atome d'azote tels tétrahydrofurane ou tétrahydrothiophène.

Le terme (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)bicycloalkyle désigne un système bicyclique hydrocarboné saturé non condensé contenant de 5 à 9 atomes de carbone, tel que bicyclo-heptane comme par exemple bicyclo[2,2,1]heptane, ou bicyclo-octane comme par exemple  
15 bicyclo[2,2,2]octane ou bicyclo[3,2,1]octane. Le terme hétérobicycloalkyle désigne un système bicyclique hydrocarboné saturé non condensé contenant de 5 à 8 atomes de carbone et au moins un hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène et le soufre. Comme exemple d'hétérobicycloalkyle, on peut citer les aza-bicycloheptane et aza-bicyclooctane tels que 7-aza-bicyclo[2,2,1]heptane, 2-aza-bicyclo[2,2,2]octane ou 6-aza-  
20 bicyclo[3,2,1]octane.

L'expression aryle représente un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, comme par exemple le radical phényle, naphtyle ou fluorényle. L'expression hétéroaryle désigne un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents  
25 choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène. Comme exemple de radical hétéroaryle, on peut citer les radicaux contenant au moins un atome d'azote tels que pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, triazolyle, thiadiazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, quinoxalinyle, indolyle, benzoxadiazole, carbazolyle mais également les radicaux ne contenant pas  
30 d'atome d'azote tels que thiényle, benzothiényle, furyle, benzofuryle ou pyranyle.

Le terme aralkyle (arylalkyle) désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle et alkyle sont tels que définis ci-dessus ; comme exemple de arylalkyle, on peut

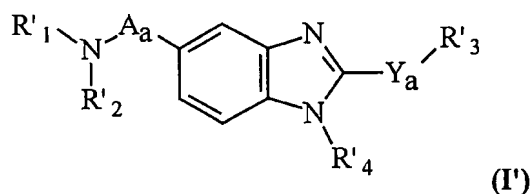


citer benzyle, phénéthyle, phénylpropyle et phénylbutyle. Le terme aryl-carbonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus, comme par exemple phénylcarbonyle.

Les termes alkylamino et dialkylamino désignent de préférence les radicaux dans lesquels les radicaux alkyle sont tels que définis ci-dessus, comme par exemple méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diéthylamino ou (méthyl)(éthyl)amino.

Dans la présente demande également, le radical  $(CH_2)_i$  ( $i$  entier pouvant représenter  $n$ ,  $n'$ ,  $n''$ ,  $p$ ,  $p'$ ,  $p''$ ,  $s$ ,  $s'$ ,  $s''$  et  $q'''$  tels que définis ci-dessus), représente une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, de  $i$  atomes de carbone.

10 L'invention a pour objet également un composé de formule générale (I')



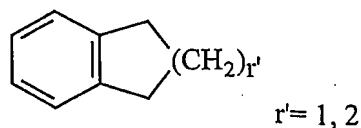
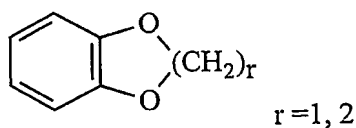
sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

$A_a$  représente  $-CH_2-$  ou  $-C(O)-$  ;

15  $Y_a$  représente  $-S-$  ou  $-NH-$  ;

$R'_1$  et  $R'_2$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle, un  $(C_5-C_9)$ bicycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux  $(C_1-C_6)$ alkyle identiques ou différents, ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X$  dans laquelle

20  $X$  représente, amino,  $(C_1-C_6)$ alkylamino, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle, aryl-carbonyle ou hétéroaryle, ou bien un radical de formule



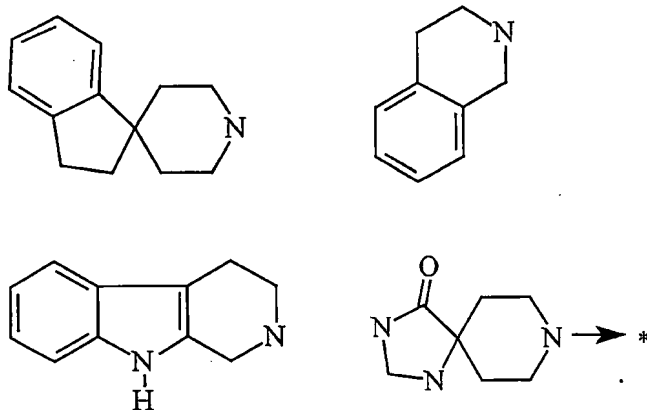
les radicaux (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X'-Y', halo, oxo, nitro, cyano, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino et di((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl)amino, hydroxy, N<sub>3</sub> ;

5 X' représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-, -NH-SO<sub>2</sub>- ou une liaison covalente ;

Y' représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; hétéroaryle ou aryle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  
10 identiques ou différents choisis parmi : (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halo, nitro, cyano, amino, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, hydroxy, N<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino et di((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl)amino ;

n représente un entier de 0 à 6 et n' un entier de 0 à 2 ;

ou bien R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés,  
15 un hétérocycloalkyle, un hétérobicycloalkyle ou un radical de formule :

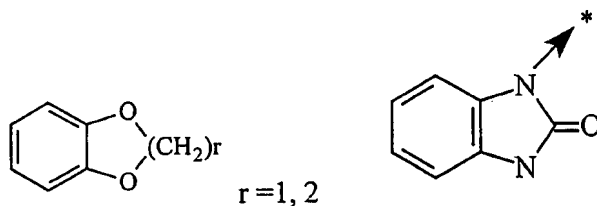


le radical que forment ensemble R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X''-Y'', oxo, hydroxy, halo, nitro, cyano;

X'' représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O- ou une liaison covalente ;

Y'' représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, arylalkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-carbonyle, halo, hydroxy, nitro, cyano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino et di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino) ; ou bien un radical de formule

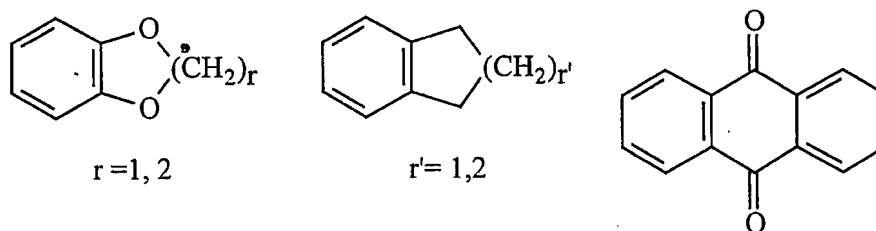


n'' représente un entier de 0 à 4 ;

R'<sub>3</sub> représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-W<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z<sub>3</sub>

W<sub>3</sub> représente une liaison covalente, -CH(OH)- ou -C(O)- ;

Z<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, adamantyle, aryle, un hétéroaryle, ou bien un radical de formule



le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-V<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>, halo, nitro, cyano, N<sub>3</sub>, hydroxy ;

V<sub>3</sub> représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO<sub>2</sub>- ou une liaison covalente ;

Y<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino, phénylcarbonylméthyle, hétérocycloalkyle ou aryle ;

p, p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R'<sub>4</sub> représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R''_4$

R''<sub>4</sub> représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant  
5 au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

W<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ou (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ;

W'<sub>4</sub> représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Q_4-Z_4$  ;

Q<sub>4</sub> représente une liaison covalente,  $-CH_2-CH(OH)-[CH_2]_t-[O]_t-[CH_2]_{t''}-$  ou  
10  $-C(O)-O-$  ;

t, t' et t'' représentent, indépendamment, 0 ou 1 ;

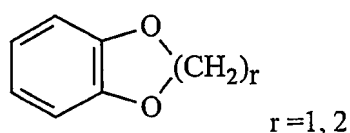
Z<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; hétéroaryle ; aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis de formule  $-(CH_2)_{q''}-V_4-Y_4$ , hydroxy, halo, nitro,  
15 cyano ;

V<sub>4</sub> représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-C(O)-$  ou une liaison covalente ;

Y<sub>4</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; amino ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino ; di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino ; aralkyle ;  
20 hétérocycloalkyle ;

q'' représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien Z<sub>4</sub> représente un radical de formule



s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

La présente invention a plus particulièrement pour objet un composé de formule I ou I' telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, et dans laquelle A représente -C(O)-.

- 5 La présente invention a plus particulièrement pour objet un composé de formule I telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, et dans laquelle

le cycloalkyle que représente X est le cyclohexyle ou le cycloheptyle,

- 10 l'hétérocycloalkyle que représente X est choisi parmi : pipéridine, pyrrolidine, thiazolidine, morpholine et tétrahydrothiophène ;

l'aryle que représente X est le radical phényle, naphtyle ou fluorényle ;

l'aryle du radical aryl-carbonyle que représente X, est le radical phényle ;

l'hétéroaryle que représente X est choisi parmi : pyridine, imidazole, thiophène, indole, carbazole et isoquinoléine ;

- 15 l'hétéroaryle que représente Y' est choisi parmi oxazole et imidazole ;

l'aryle que représente Y' est le radical phényle ;

l'hétérocycloalkyle que représente Y' est la pipérazine ;

- 20 l'hétérocycloalkyle que forment ensemble R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, est choisi parmi : pipéridine, pipérazine, diazépane, thiazolidine et morpholine ;

le cycloalkyle que représente Y'' est le cyclopentyle ou le cyclohexyle ;

l'hétérocycloalkyle que représente Y'' est choisi parmi : pipéridine, pyrrolidine et morpholine ;

- 25 l'arylalkyle et l'aryle que représente Y'' sont respectivement le radical benzyle et le radical phényle ;

l'hétéroaryle que représente Y" est choisi parmi : pyridine, pyrazine, furane et thiophène.

La présente invention a plus particulièrement pour objet également un composé de formule I telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce  
5 dernier, et dans laquelle

l'aryle que représente Z<sub>3</sub> est le radical phényle ou naphtyle ;

l'hétéroaryle que représente Z<sub>3</sub> est choisi parmi benzo[b]thiophène et benzo[b]furanne ;

l'hétérocycloalkyle et l'aryle que représente Y<sub>3</sub> sont respectivement les radicaux  
10 pyrrolidine et phényle.

La présente invention a plus particulièrement pour objet également un composé de formule I telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, et dans laquelle

l'hétérocycloalkyle que représente R"<sub>4</sub> est choisis parmi : pipérazine, pipéridine, morpholine et pyrrolidine ;  
15

l'aralkyle qui substitue éventuellement l'hétérocycloalkyle que représente R"<sub>4</sub> est le radical benzyle ;

l'hétéroaryle que représente R"<sub>4</sub> est l'imidazole ;

le (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle que représente Z<sub>4</sub> est le cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle ;  
20

l'hétéroaryle que représente Z<sub>4</sub> est choisi parmi : pyridine, thiophène, indole et furane ;

l'aryle que représente Z<sub>4</sub> et est le phényle ou naphtyle ;

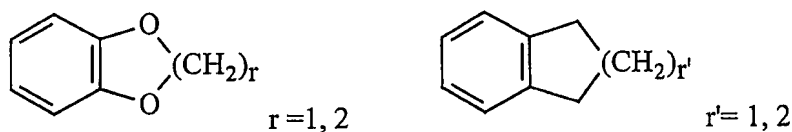
l'aralkyle que représente Y<sub>4</sub> est benzyle ;

l'hétérocycloalkyle que représente Y<sub>4</sub> est la pyrrolidine ;  
25

l'aralkyle qui est substitué sur l'hétérocycloalkyle que forment ensemble  $W_4$  et  $W'_4$  est le radical benzyle.

De manière préférentielle, l'invention a pour objet un composé de formule I telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier et dans laquelle A représente  $-C(O)-$  et  $R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical  $((C_1-C_8)\text{alkyle})$  ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X$  dans laquelle

X représente, amino, di(alkyl)amino, adamentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, pipéridine, morpholine, pyrrolidine, phényle, pyridine, imidazole, thiophène, indole, carbazole étant éventuellement substitué  $(C_1-C_6)\text{alkyle}$ , ou bien un radical de formule

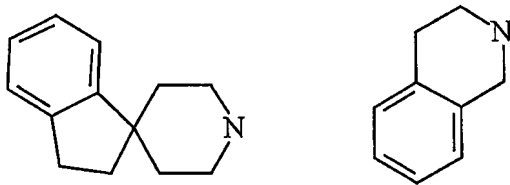


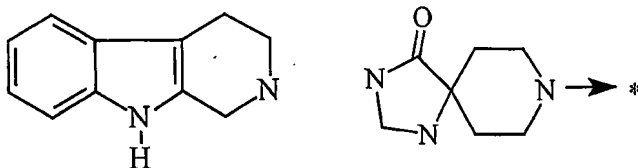
les radicaux pipéridine, pyrrolidine et phényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi  $-(CH_2)_n-X'-Y'$ , halo, oxo, amino et di $((C_1-C_8)\text{alkyl})$ amino ;

$X'$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-NH-SO_2-$  ou une liaison covalente ;

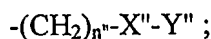
$Y'$  représente un radical  $(C_1-C_6)\text{alkyle}$ , oxazole, phényle éventuellement substitué par  $(C_1-C_4)\text{alkyle}$  ou pipérazine éventuellement substitué par  $(C_1-C_4)\text{alkyle}$  ;

ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, pipéridine, pipérazine et diazépane, thiazolidine, morpholine, ou un radical cyclique de formule :



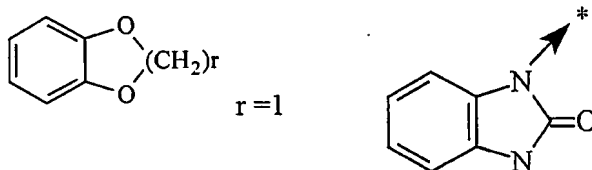


le radical que forment ensemble  $R_1$  et  $R_2$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :



$X''$  représente  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$  ou une liaison covalente ;

5  $Y''$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ; di(alkyl)amino, cyclopentyle, cyclohexyle, pipéridine, pyrrolidine, morpholine, benzyle, pyridine, pyrazine, furane, thiophène, ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkyl-carbonyle et halo ; ou bien  $Y''$  représente un  
10 radical de formule

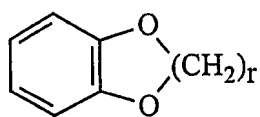


De manière préférentielle, l'invention a pour objet un composé de formule I telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier et dans laquelle A représente  $-C(O)-$  et  $R_3$  représente  $-(CH_2)_p-W_3-(CH_2)_p-Z_3$

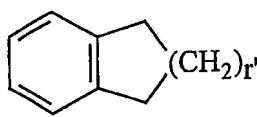
$W_3$  représente une liaison covalente,  $-CH(OH)-$  ou  $-C(O)-$  ;

15  $Z_3$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle, phényle, naphthyle, benzo[b]thiophène, benzo[b]furannyle, ou bien un radical de formule

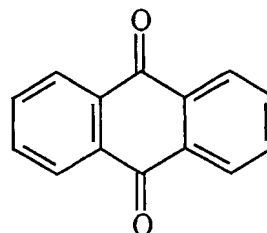




r=1, 2



r'= 1



le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$ , halo, nitro, cyano ;

$V_3$  représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO<sub>2</sub>- ou une liaison covalente ;

5  $Y_3$  représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; amino ; di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino ; phénylcarbonylméthyle ; pyrrolidine ou phényle ;

p, p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 2.

De manière préférentielle, l'invention a pour objet un composé de formule I' telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier et dans  
10 laquelle A<sub>a</sub> représente -C(O)- et les radicaux R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> et R'<sub>4</sub> ont respectivement les définitions des radicaux R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> tels que définis ci-dessus.

De manière préférentielle, l'invention a pour objet un composé de formule I telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier et dans laquelle A représente -C(O)- et R<sub>4</sub> représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R''_4$

15 R''<sub>4</sub> représente le cycle pipéridine éventuellement substituée par benzyle, pipérazine éventuellement substituée par benzyle, ou un radical de formule -NW<sub>4</sub>W'<sub>4</sub>

W<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène ou (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ;

W'<sub>4</sub> représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Q_4-Z_4$  ;

20 Q<sub>4</sub> représente une liaison covalente, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- ou -C(O)-O- ;

5  $Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkylthio,  $(C_1-C_6)$ alkyldithio ou un ou deux radicaux hydroxy ;  $(C_2-C_6)$ alkenyle ;  $(C_2-C_6)$ alkynyle ; cyclopropyle éventuellement substitué par alkoxycarbonyl ; cyclobutyle, cyclopentyle éventuellement substitué par hydroxyalkyle; cyclohexyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ; cycloheptyle, cyclohexène, adamantyle, pyridine, thiophène, indole, furane, naphthyle ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_q-X_4-Y_4$ , hydroxy, halo et cyano ;

10  $X_4$  représente -O- ou une liaison covalente ;

$Y_4$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino ou pyrrolidine.

De manière très préférentielle également, l'invention a pour objet un composé de formule I telle que définie ci-dessus dans laquelle A représente  $-C(O)-$ , Y représente -  
15 NH- et

$R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$R_3$  représente  $-(CH_2)_p-W_3-(CH_2)_{p'}-Z_3$

$W_3$  représente une liaison covalente ;  $Z_3$  représente le radical phényle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_{p''}-V_3-Y_3$  et halo ;  $V_3$  représente -O- ou -S- ; et  $Y_3$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ; p, p' et p'' représentent 0 ;  
20

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R''_4$

$R''_4$  représente un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

25  $W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Q_4-Z_4$  ;

$Q_4$  représente une liaison covalente ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle éventuellement substitué par hydroxy,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, hétéroaryle, aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis de formule  $-(CH_2)_{q''}-V_4-Y_4$  ;

$V_4$  représente -O- ou une liaison covalente ;

5  $Y_4$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino ;

$q''$  représente 0 ; s représente un entier de 2 à 4, et s' un entier de 1 à 2.

et de manière très préférentielle le  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle est choisi parmi cyclopentyle et cyclohexyle, l'hétéroaryle représente la pyridine et l'aryle le phényle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

10 De manière préférentielle, l'invention a pour objet un composé de formule I' telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier et dans laquelle  $A_a$  représente -C(O)-,  $Y_a$  -NH-, les radicaux  $R'_1$ ,  $R'_2$  et  $R'_3$  ont respectivement les définitions des radicaux  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  tels que définis ci-dessus, et  $R'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R''_4$

15  $R''_4$  représente un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Q_4-Z_4$  ;

$Q_4$  représente une liaison covalente ;

20  $Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, hétéroaryle, aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis de formule  $-(CH_2)_{q''}-V_4-Y_4$  ;

$V_4$  représente -O- ou une liaison covalente ;

$Y_4$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino ;

$q''$  représente 0 ; s représente un entier de 2 à 4, et s' un entier de 1 à 2.

et de manière très préférentielle le (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle est choisi parmi cyclopentyle et cyclohexyle, l'hétéroaryle représente la pyridine et l'aryle le phényle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière très préférentielle également, l'invention a pour objet un composé de  
5 formule Itelle que définie ci-dessus dans laquelle A représente -C(O)-, Y représente l'atome de soufre et

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ;

R<sub>3</sub> représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-W<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p'</sub>-Z<sub>3</sub>

10 W<sub>3</sub> représente une liaison covalente ou -C(O)- ; Z<sub>3</sub> représente le radical phényle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>p''</sub>-V<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub> et halo ; V<sub>3</sub> représente -O- ou une liaison covalente ; et Y<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino ; p représente 1, et p' et p'' représentent 0 ;

R<sub>4</sub> représente un radical de formule-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-R''<sub>4</sub>

15 R''<sub>4</sub> représente un radical de formule -NW<sub>4</sub>W'<sub>4</sub>

W<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène ou (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ;

W'<sub>4</sub> représente un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>s'</sub>-Q<sub>4</sub>-Z<sub>4</sub> ;

Q<sub>4</sub> représente une liaison covalente ;

Z<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle, hétéroaryle, aryle

20 s représente un entier de 2 à 4, et s' un entier de 1 à 2,

et de manière très préférentielle l'hétéroaryle représente la pyridine et l'aryle le phényle ;  
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De manière préférentielle, l'invention a pour objet un composé de formule I' telle que  
définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier et dans  
25 laquelle A<sub>a</sub> représente -C(O)-, Y<sub>a</sub> un atome de soufre et les radicaux R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> et R'<sub>4</sub>

ont respectivement les définitions des radicaux  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  tels que définis ci-dessus lorsque A représente  $-C(O)-$  et Y un atome de soufre.

De manière préférentielle également, l'invention a pour objet un composé de formule I telle que définie ci-dessus dans laquelle A représente  $-CH_2-$ , Y  $-NH-$  et  $R_1$  et  $R_2$  5 représentent, indépendamment, un radical  $((C_1-C_6)alkyle$  ;  $R_3$  représente un phényle substitué par un ou plusieurs substituants  $(C_1-C_6)alkoxy$  identiques ou différents ;  $R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R''_4$  ;  $R''_4$  représente un radical de formule  $-NW_4W'_4$  ;  $W_4$  représente  $(C_1-C_8)alkyle$  ;  $W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Q_4-Z_4$  ;  $Q_4$  représente une liaison covalente et  $Z_4$  représente la pyridine ; ou un sel 10 pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

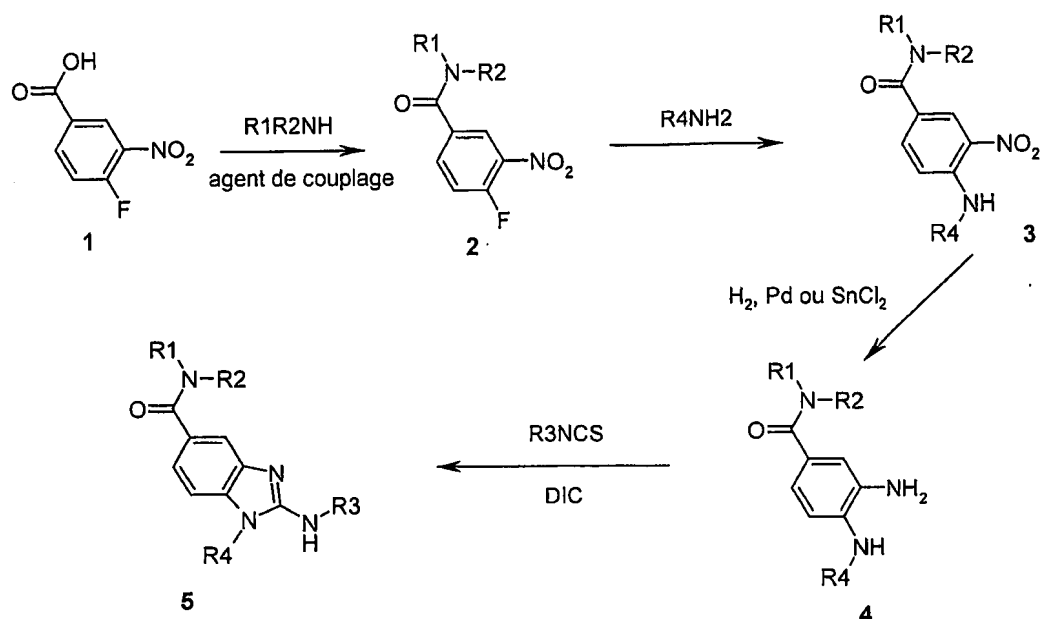
De manière préférentielle, l'invention a pour objet un composé de formule I' telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier et dans laquelle  $A_a$  représente  $-CH_2-$ ,  $Y_a$   $-NH-$  et les radicaux  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$  et  $R'_4$  ont respectivement les définitions des radicaux  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  tels que définis ci-dessus 15 lorsque A représente  $-CH_2-$  et Y  $-NH-$ .

Dans la présente demande, le symbole  $\rightarrow *$  correspond au point de rattachement du radical. Lorsque le site de rattachement n'est pas précisé sur le radical, cela signifie que le rattachement s'effectue sur un des sites disponibles de ce radical pour un tel rattachement.

20 Suivant les définitions des groupes variables A, Y,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , les composés selon l'invention peuvent être préparés en phase liquide selon les différentes procédures A à H décrites ci-dessous.

#### **A. Préparation selon le schéma réactionnel A :**

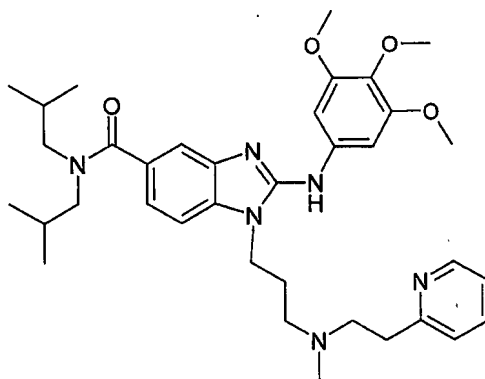
Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle Y représente  $-NH-$  et A 25  $-C(O)-$ , peuvent être préparés selon le schéma A suivant :



Comme décrit dans le schéma A, l'acide 4-fluoro-3-nitrobenzoïque (1) peut être couplé avec une amine primaire ou secondaire en présence d'un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide, le dicyclohexylcarbodiimide, avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de méthylène, tétrahydrofurane ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures pour conduire à l'amide correspondante (2). Le traitement du dérivé fluoré (2) avec une amine primaire en présence d'une base inorganique telle que du carbonate de césium ou de potassium dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou l'acétonitrile à une température de 20-70° C pendant 2 à 16 heures conduit au dérivé (3). La fonction nitro du composé (3) est réduite par traitement avec du chlorure d'étain dihydrate dans un solvant inerte tel que l'acétate d'éthyle ou le diméthylformamide à une température de 60-80° C pendant 3 à 15 heures, ou par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, éthanol, acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures pour conduire à la dianiline (4). Le dérivé (4) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (5). Alternativement, le dérivé (4) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène ou chloroforme puis

la thiourée résultante peut être traitée par de l'iodure de méthyle dans un solvant polaire tel que l'éthanol pendant 3 à 24 heures à une température de 20-70° C pour conduire à (5).

**Exemple A1 :** chlorhydrate de *N,N*-diisobutyl-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1H-benzimidazole-5-carboxamide



**Etape 1 :** 4-fluoro-*N,N*-diisobutyl-3-nitrobenzamide

A l'acide 4-fluoro-3-nitrobenzoïque (15 g, 1 éq) en solution dans le THF (150 ml) est additionné le diisopropylcarbodiimide (13,8 ml, 1.2 éq). Le mélange est agité 3 heures à une température d'environ 20° C puis la diisobutylamine (12,9 ml, 1 éq) est additionnée. Après 15 heures d'agitation à environ 20° C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (200 ml) et de l'eau (70 ml). Après décantation et extraction, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite à 40° C. La purification du composé par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 8 :2) donne le composé attendu sous forme d'un solide jaune (13,8 g ; 63 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 296,3 ; m/z = 297,2 (MH<sup>+</sup>) - Point de fusion = 47° C

**Etape 2 :** *N,N*-diisobutyl-4-({3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}amino)-3-nitrobenzamide

Un mélange de 4-fluoro-*N,N*-diisobutyl-3-nitrobenzamide (2,07 g, 1 éq), de *N*-(2-pyridin-2-yléthyl)propane-1,3-diamine (1,6 g, 1.2 éq) et de carbonate de césium

(4,5 g, 2 éq) dans l'acétonitrile (70 ml) est chauffé au reflux pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (100 ml) et de l'eau (40 ml). Après décantation et extraction, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporées sous  
5 pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 à dichlorométhane/ méthanol 8:2) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (3,1 g ; 92 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 469,6 ; m/z = 470,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,79 (m, 12H), 1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,23 (s,  
10 3H), 2,48 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 2,71 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,87 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,19 (d, 4H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,33 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,59 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5 Hz).

Etape 3 : 3-amino-*N,N*-diisobutyl-4-({3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino] propyl}amino) benzamide

15 Dans un autoclave sont additionnés le *N,N*-diisobutyl-4-({3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}amino)-3-nitrobenzamide (2,9 g) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol (100 ml), et le palladium sur charbon 10 % (290 mg). Après 7 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars), le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le  
20 composé attendu sous forme d'une huile (2,5 g, 92 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 439,6 ; m/z = 440,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,77 (m, 12H), 1,71 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,47 (m, 3H), 2,70 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,87 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,0 (m, 2H), 3,17 (d, 4H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz), 4,62 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,57 (s,  
25 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,45 (m, 1H).



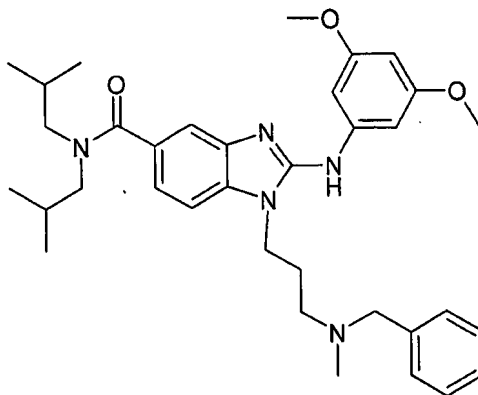
Etape 4 : chlorhydrate de *N,N*-diisobutyl-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl) amino] propyl}-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1H-benzimidazole-5-carboxamide

5 A une solution de 3-amino-*N,N*-diisobutyl-4-({3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino] propyl}amino) benzamide (48 mg, 1 éq) dans le tétrahydrofuranne (2 ml) sont successivement additionnés le 3,4,5 triméthoxyphénylisothiocyanate (27 mg, 1,2 éq) et la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,69 mmol/g, 236 mg, 4 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et additionné de résine  
10 aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, 2 éq). Après 4 h d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu obtenu est dissout dans de l'éther éthylique et une solution de HCl 1N dans l'éther éthylique est additionnée goutte à goutte pour donner le composé attendu sous forme de sel de chlorhydrate (80 mg, 89 % rendement).

15 SM/CL : MM calculée = 630,8 ; m/z = 631,4 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,66 (m, 6H), 0,91 (m, 6H), 1,71-2,03 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,01-3,72 (m, 10H), 3,81 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 4,58 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz ), 6,93 (s, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 11,2 (s, 1H), 11,7 (s, 1H), 13,0 (s, 1H).

Exemple A2 : chlorhydrate de 1-{3-[benzyl(méthyl)amino]propyl}-  
2-[(3,5-diméthoxyphényl)amino]-*N,N*-diisobutyl-1*H*-benzimidazole-  
5-carboxamide



5 Etape 1 : 3-amino-4-({3-[benzyl(méthyl)amino]propyl}amino)-*N,N*-diisobutyl  
benzamide

A une solution de 4-({3-[benzyl(méthyl)amino]propyl}amino)-*N,N*-diisobutyl-  
3-nitrobenzamide (1,44 g, préparé selon la procédure décrite pour l'exemple A1), dans  
l'acétate d'éthyle (40 ml) est additionné le chlorure d'étain dihydrate (3,58 g, 5éq). Le  
10 mélange est chauffé à reflux pendant 7 h puis refroidi à une température d'environ  
20° C. et versé dans une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub>. Après décantation et extraction à  
l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure,  
séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite à 40° C. La  
purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant dichlorométhane /  
15 méthanol 95 : 5) donne le composé sous forme d'une mousse (1,06 g, 78 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 424,3 ; m/z = 425,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,77 (m, 12H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H),  
2,12 (s, 3H), 2,49 (m, 3H), 3,06 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,17 (d, 4H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz), 3,48 (s,  
2H), 4,61 (s, 2H), 4,72 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,19-7,30 (m,  
20 5H).

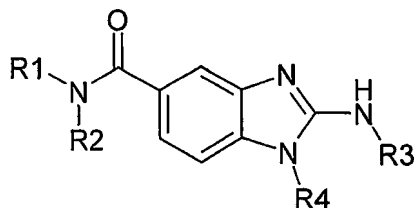
Etape 2 : chlorhydrate de 1-{3-[benzyl(méthyl)amino]propyl}-2-[(3,5-diméthoxyphényl) amino]-*N,N*-diisobutyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide

A une solution de 3-amino-4-({3-[benzyl(méthyl)amino]propyl}amino)-*N,N*-diisobutylbenzamide (65 mg, 1 éq) dans le tétrahydrofurane (2 ml) sont  
 5 successivement additionnés le 3,4 diméthoxyphénylisothoniocyanate (35 mg, 1,2 éq) et la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,69 mmol/g, 355 mg, 4 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et additionné de résine aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, 2 éq). Après 4 h d'agitation  
 10 à température ambiante, le mélange est filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu obtenu est dissout dans de l'éther éthylique et une solution de HCl 1N dans l'éther éthylique est additionnée goutte à goutte pour donner le composé attendu sous forme de sel de chlorhydrate (81 mg, 92 % rendement).

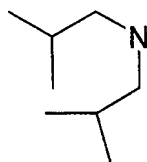
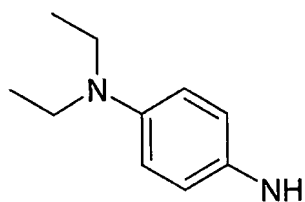
SM/CL : MM calculée = 585,3 ; m/z = 586,5 (MH<sup>+</sup>)

15 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,85 (m, 6H), 0,92 (m, 6H), 1,85 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,08-3,3 (m, 6H), 3,78 (s, 6H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,22-7,64 (m, 8H), 10,98 (m, 1H).

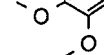
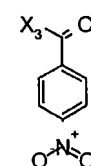
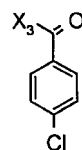
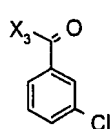
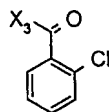
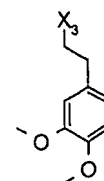
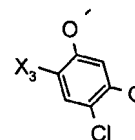
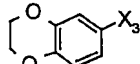
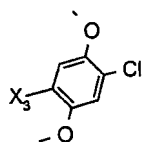
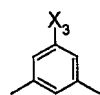
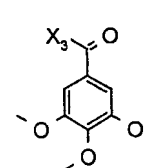
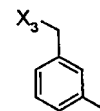
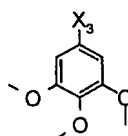
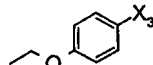
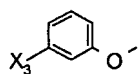
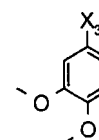
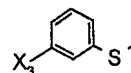
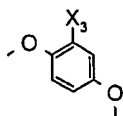
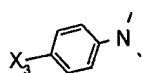
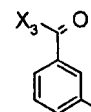
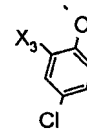
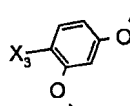
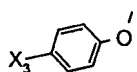
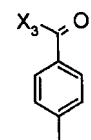
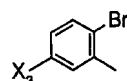
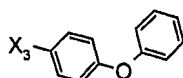
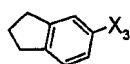
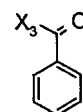
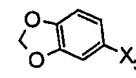
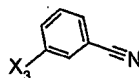
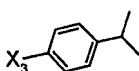
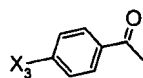
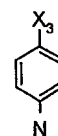
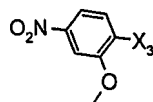
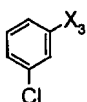
Les composés suivants ont été préparés selon le schéma réactionnel A et de façon  
 20 analogue à la procédure décrite pour la synthèse du *N,N*-diisobutyl-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1H-benzimidazole -5-carboxamide ou du 1-{3-[benzyl(méthyl)amino]propyl}-2-[(3,5-diméthoxyphényl) amino]-*N,N*-diisobutyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide :



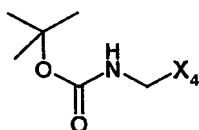
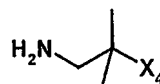
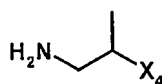
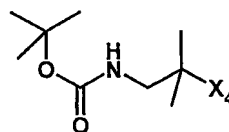
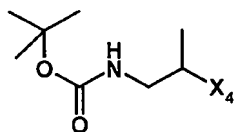
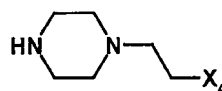
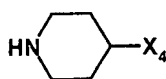
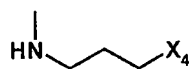
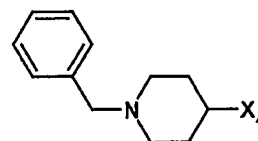
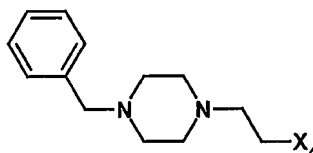
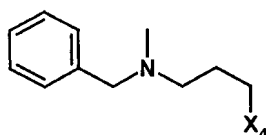
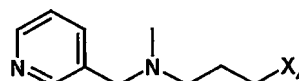
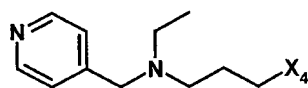
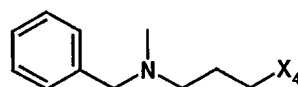
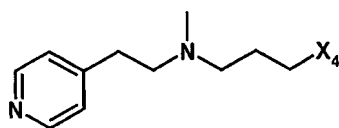
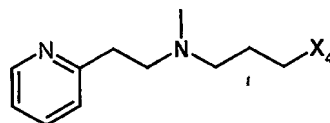
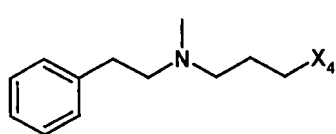
25 Dans la formule ci-dessus, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N représente l'un des radicaux ci-après :

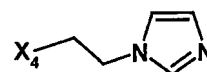
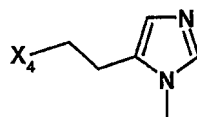
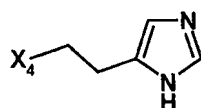
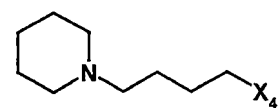
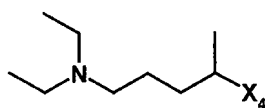
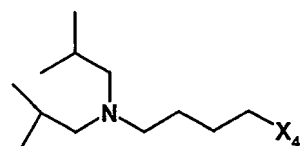
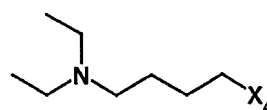
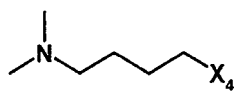
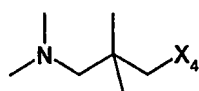
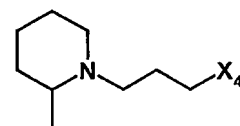
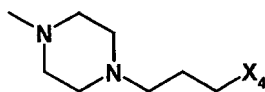
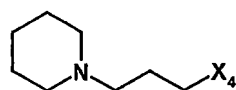
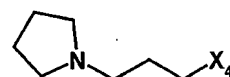
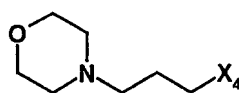
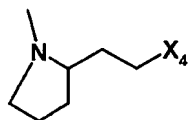
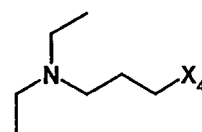
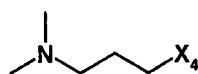
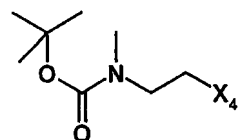
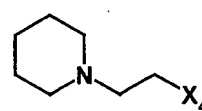
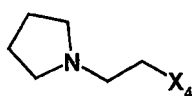
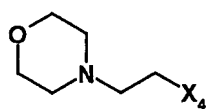
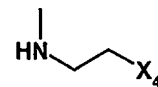
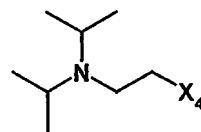
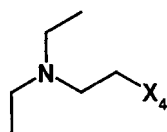
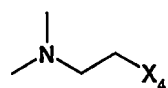
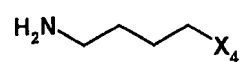
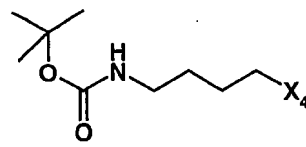
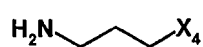
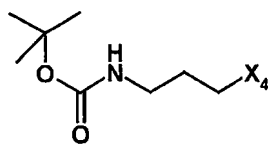
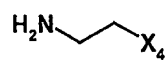
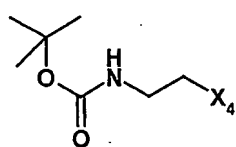


R<sub>3</sub> représente l'un des radicaux ci-après



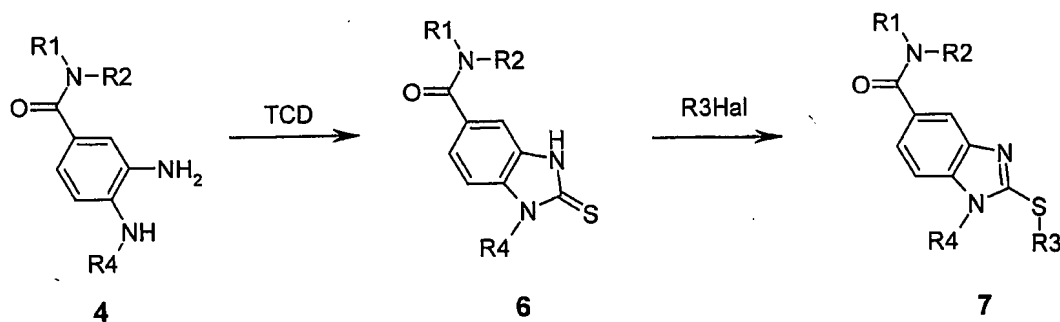
- et R<sub>4</sub> représente l'un des radicaux ci-après (lorsque R<sub>4</sub> représente un radical comportant une terminaison amine secondaire, par exemple propylaminométhyl, les composés ont été obtenus par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon des dérivés *N*-benzyl correspondants ; et lorsque R<sub>4</sub> représente un radical comportant une
- 5 terminaison amine primaire, par exemple éthylamino, les composés ont été obtenus par traitement acide des dérivés correspondants protégés par un groupement tertbutoxycarbonyl).





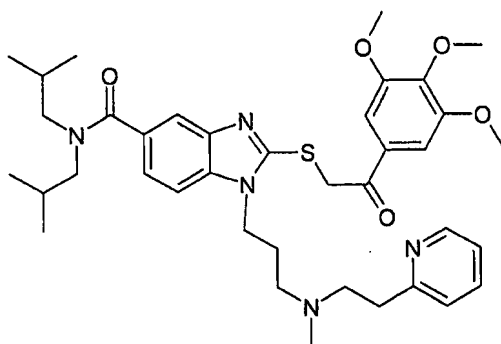
**B. Préparation selon le schéma réactionnel B :**

Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle Y représente -S- et A -C(O)-, peuvent être préparés selon le schéma B suivant :



- 5 Comme décrit dans le schéma B, la dianiline (4) peut être traitée avec du thiocarbonyldiimidazole (TCD) ou du thiophosgène dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofuranne, le chlorure de méthylène ou le chloroforme à température ambiante pendant 2 à 17 heures pour conduire au dérivé (6). Le composé (6) est ensuite alkylé par réaction avec un dérivé halogéné tel qu'un iodure, bromure ou chlorure
- 10 d'alkyle ou de benzyle ou une bromocétone, en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, ou en présence d'une base tertiaire supportée sur une résine telle que la résine morpholinométhyl-polystyrène, dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofuranne, le chloroforme ou le chlorure de méthylène, à une température de 20-70° C pendant 3 à 24 heures. Le dérivé
- 15 thiobenzimidazole (7) résultant peut être isolé, soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile supporté sur un polymère comme par exemple une résine aminométhylpolystyrène, et d'un réactif électrophile supporté sur un polymère comme par exemple la résine 4-bromométhylphénoxyéthylpolystyrène, suivie d'une filtration et de l'évaporation du
- 20 filtrat.

Exemple B1 : *N,N*-diisobutyl-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-  
2-{[2-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]thio}-1H-benzimidazole-  
5-carboxamide



5 Etape 1 : *N,N*-diisobutyl-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-2-thioxo-  
2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxamide

Un mélange de 3-amino-*N,N*-diisobutyl-4-({3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]  
propyl} amino) benzamide (1,52 g, 1 éq) et de thiocarbonyldiimidazole (0,74 g, 1.2 éq)  
dans le THF (30 ml) est agité à environ 20° C pendant 15 heures. Après concentration  
10 sous pression réduite à 40° C, le résidu obtenu est repris dans du dichlorométhane  
(80 ml) et de l'eau (30 ml). Après décantation et extraction, les phases organiques  
combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporées sous  
pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de  
silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/ méthanol 8:2) donne le  
15 composé attendu sous forme d'une mousse beige claire (1,2 g ; 72 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 481,7 ; m/z = 482,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,64 (m, 6H), 0,91 (m, 6H), 1,79-2,03 (m, 4H),  
2,18 (s, 3H), 2,37 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz), 2,66 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,83 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz),  
3,19 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 4,16 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 7,05-7,65 (m, 6H), 8,43 (d, 1H),  
20 12,79 (s, 1H).



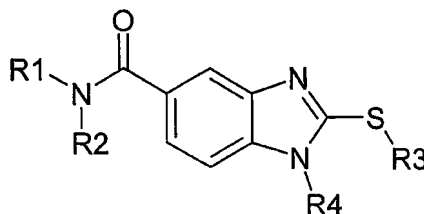
Etape 2 : *N,N*-diisobutyl-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-2-{[2-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]thio}-1H-benzimidazole-5-carboxamide

A une solution de *N,N*-diisobutyl-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxamide dans le tétrahydrofuranne sont additionnées successivement la résine morpholinométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, 2 éq) et la 2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthanone. Le mélange est agité 15 heures à environ 20° C puis additionné de tétrahydrofuranne, de résine aminométhylpoystyrène (2 éq, acquise auprès de Novabiochem) et de résine 4-bromométhylphénoxyméthyl-polystyrène (3 éq, acquise auprès de Novabiochem).  
Après 6h d'agitation, le mélange est filtré sur fritté. Le filtrat est ensuite concentré à sec sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu.

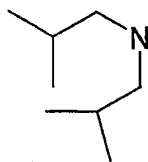
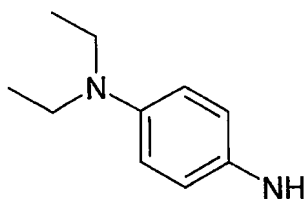
SM/CL : MM calculée = 689,9 ; m/z = 690,5 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,61 (m, 6H), 0,91 (m, 6H), 1,71-2,03 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,35 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz), 2,67 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,85 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,08-3,30 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 4,15 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 5,09 (s, 2H), 7,11-7,67 (m, 8H), 8,45 (d, 1H).

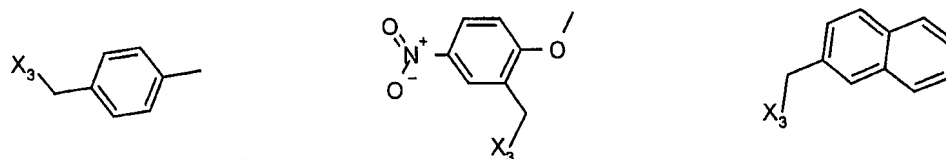
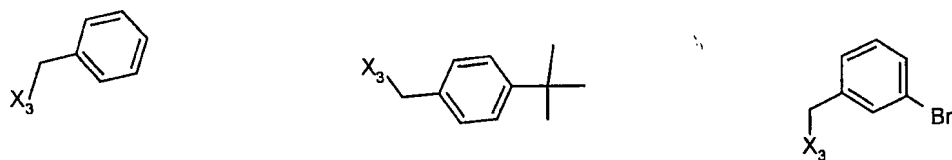
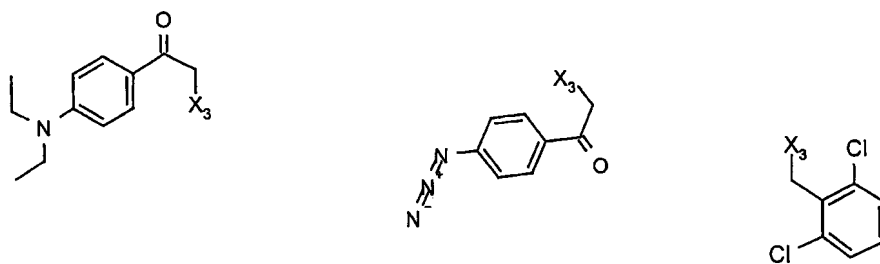
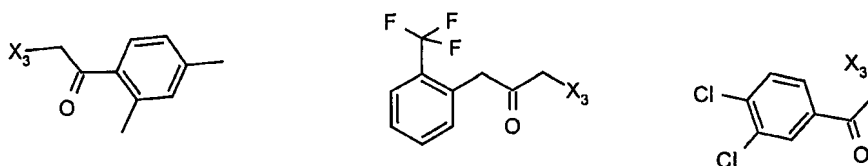
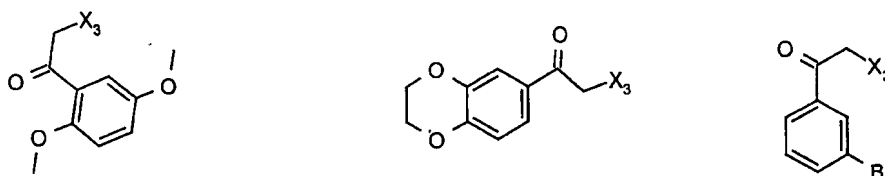
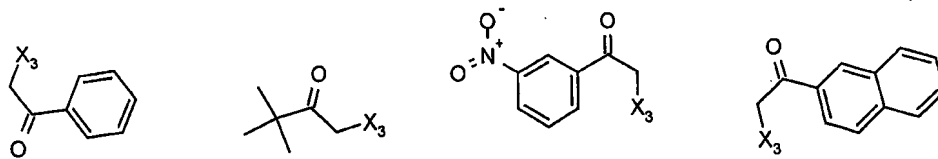
Les composés suivants ont été préparés selon le schéma réactionnel B et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du *N,N*-diisobutyl-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-2-{[2-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl]thio}-1H-benzimidazole-5-carboxamide

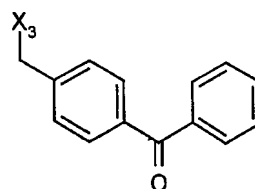
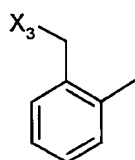
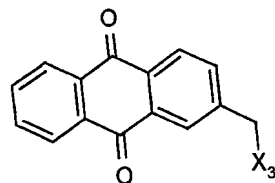
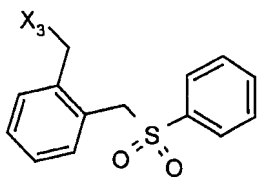
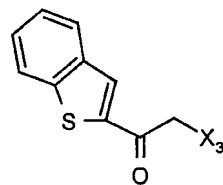
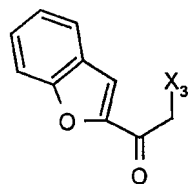
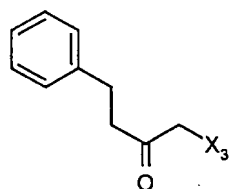
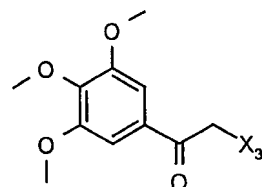
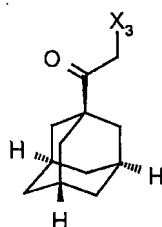
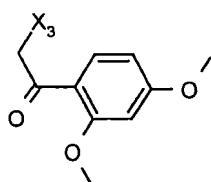
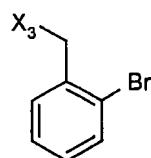
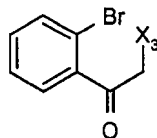
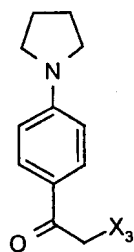
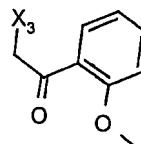
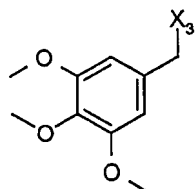
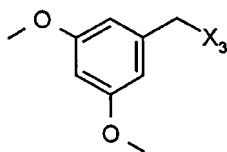
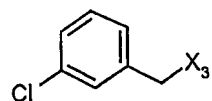
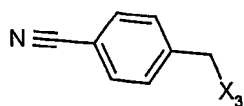
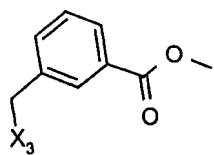


Dans la formule ci-dessus, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N représente l'un des radicaux ci-après :

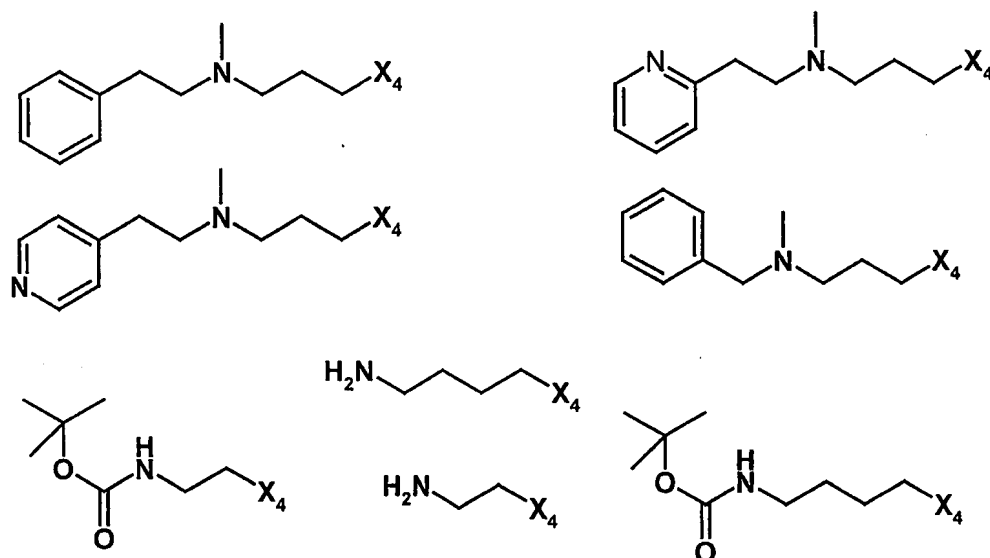


R<sub>3</sub> représente l'un des radicaux ci-après



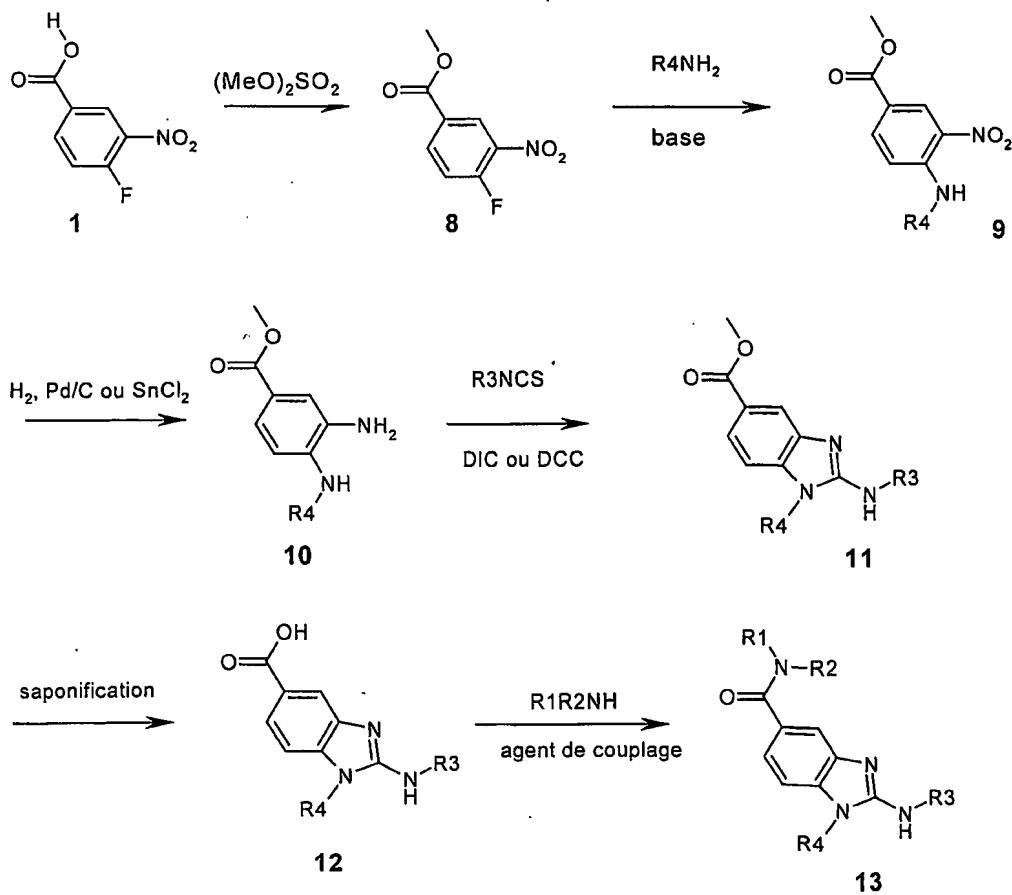


et R<sub>4</sub> représente l'un des radicaux ci-après



### C. Préparation selon le schéma réactionnel C :

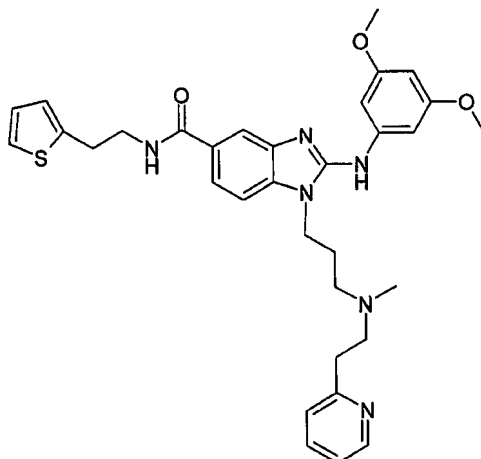
Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle Y représente -NH- et A  
5 -C(O)-, peuvent être préparés selon le schéma C suivant :



Comme décrit dans le schéma C, l'acide 4-fluoro-3-nitrobenzoïque peut être converti en ester méthylique (8) par formation d'un sel de carboxylate à l'aide d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de lithium dihydrate ou le carbonate de césium, à température ambiante pendant 30 min à 2 heures, dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofuranne, suivi de l'addition de diméthylsulfate à température ambiante et agitation à reflux pendant 5 à 15 heures. Le dérivé fluoré (8) peut-être traité avec une amine primaire en présence d'une base inorganique telle que le carbonate de césium ou de potassium dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou l'acétonitrile à une température de 20-70° C pendant 2 à 16 heures pour conduire au dérivé (9). La fonction nitro du composé (9) est réduite par traitement avec du chlorure d'étain dihydrate dans un solvant inerte telle que l'acétate d'éthyle ou le diméthylformamide, à une température de 60-80° C pendant 3 à 15 heures, ou par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures, pour conduire à la dianiline (10). Le dérivé (10) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage tel que la diisopropylcarbodiimide ou la dicyclohexylcarbodiimide dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le chlorure de méthylène ou le chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (11). Alternativement, le dérivé (10) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène ou chloroforme puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'iodure de méthyle dans un solvant polaire tel que l'éthanol pendant 3 à 24 heures à une température de 20-70° C pour conduire à (11). L'ester méthylique (11) peut ensuite être saponifié en présence d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de lithium dihydrate dans un mélange de solvants polaires tels que l'eau et le tétrahydrofuranne à une température de 20 à 70° C pendant 3 à 17 heures. L'acide résultant (12) peut être couplé avec une amine primaire ou secondaire en présence d'un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide, le dicyclohexylcarbodiimide ou du carbonyldiimidazole, avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de méthylène, tétrahydrofuranne ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures. L'amide correspondante (13) peut être isolée, soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile supporté sur un polymère comme par exemple une résine aminométhylpolystyrène et

d'un réactif électrophile supporté sur un polymère comme par exemple la résine méthylisothiocyanate-polystyrène, suivie d'une filtration et de l'évaporation du filtrat.

Exemple C1 : 1-(2-[(3,5-diméthoxyphényl)amino]-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino] propyl}-1H-benzimidazol-5-yl)-3-thien-2-yl propan-1-one



5

#### Etape 1 : méthyl 4-fluoro-3-nitrobenzoate

A une solution de l'acide 4-fluoro-3-nitrobenzoïque (20 g, 1 éq) dans le tétrahydrofurane (100 ml) est additionné par petites portions l'hydroxyde de lithium monohydrate (4,5 g, 1 éq). Après 1h d'agitation à environ 20° C, le diméthylsulfate (10,2 ml) est additionné goutte à goutte au précipité jaune. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au reflux pendant 8 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est dilué dans le dichlorométhane et additionné d'eau saturé en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Après décantation et extraction, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite à 40° C. Le solide jaune obtenu est recristallisé dans un mélange diéthylether / éther de pétrole pour conduire au composé attendu sous forme d'une poudre jaune clair (16,7 g, 78 %, de rendement). Point de fusion = 59°C.

15

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 3,99 (s, 3H), 7,39 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

Etape 2 : méthyl 4-({3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}amino)-3-nitrobenzoate

20

Un mélange de méthyl 4-fluoro-3-nitrobenzoate (5,08 g, 1 éq), de *N*-(2-pyridin-

2-yléthyl)propane-1,3-diamine (5,4 g, 1.2 éq) et de carbonate de potassium (7,0 g, 2 éq) dans l'acétonitrile (180 ml) est chauffé au reflux pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (150 ml) et de l'eau (60 ml). Après décantation et extraction, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite à 40° C. La purification du composé par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane à dichlorométhane/ méthanol 9:1) donne le composé attendu sous forme d'une huile orangée (9,2 g ; 97 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 372,4; m/z = 373,3 (MH<sup>+</sup>)

10 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,75 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,48 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 2,71 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz), 2,86 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz), 3,35 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,87 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5 Hz).

Etape 3 : méthyl 3-amino-4-({3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl} amino) benzoate

15

Dans un autoclave sont additionnés le méthyl 4-({3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl} amino)-3-nitrobenzoate (9,1 g) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ méthanol et le palladium sur charbon 10 % (910 mg). Après 4 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars), le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile (8,2 g, 98 % rendement).

20

SM/CL : MM calculée = 342,4; m/z = 343,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,71 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,46 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz), 2,68 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,86 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,05 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 5,23 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 6,37 (d, 1H), 7,14-7,26 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 8,45 (m, 1H).

25



Etape 4 : méthyl-2-[(3,5-diméthoxyphényl)amino]-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl) amino] propyl}-1H-benzimidazole-5-carboxylate

A une solution de méthyl 3-amino-4-({3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino] propyl}amino)benzoate (1,0 g, 1 éq) dans le tétrahydrofurane (10 ml) sont  
5 successivement additionnés le 3,5 diméthoxyphénylisothiocyanate (571 mg, 1 éq) et le diisopropylcarbodiimide (1,35 ml, 4 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle (100 ml) et de l'eau (40 ml). Après  
décantation et extraction, les phases organiques combinées sont lavées avec de la  
10 saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/ méthanol 99 :1 à 98 :2) donne le composé attendu sous forme d'une mousse beige (1,12 g ; 76 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 503,6 m/z = 504,3 (MH<sup>+</sup>)

15 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 2,08 (m, 2H), 2,40 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,45 (s, 3H), 2,99 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,09 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,82 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 4,01 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 6,15 (m, 1H), 6,92-7,54 (m, 6H), 7,87 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 9.37 (s, 1H).

Etape 5 : 2-[(3,5-diméthoxyphényl)amino]-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl) amino] propyl}-1H-benzimidazole-5-carboxylic acide  
20

A une solution de méthyl-2-[(3,5-diméthoxyphényl)amino]-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino] propyl}-1H-benzimidazole-5-carboxylate (1,05 g, 1 éq) dans un mélange de tétrahydrofurane (10 ml) et d'eau (5 ml) est additionné l'hydroxyde de lithium (0,350 g, 4 éq). Le mélange est agité à 65° C pendant 18 heures puis refroidi à  
25 température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle et d'eau. Le mélange est acidifié par addition d'acide acétique jusqu'à pH 5. Après décantation et extraction, les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/  
30 éthanol 95/5 à 70/30) donne le composé attendu sous forme d'une mousse blanche

(0,93 g, 91 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 489,6 ; m/z = 490,1 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,88 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,31 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz), 2,74 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,91 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,72 (s, 6H), 4,14 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz), 6,14 (m, 1H), 7,09-7,72 (m, 8H), 7,93 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 9.21 (s, 1H).

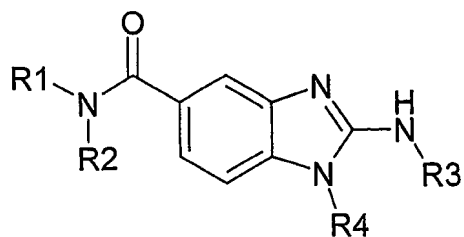
Etape 6 : 1-(2-[(3,5-diméthoxyphényl)amino]-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino] propyl}-1H-benzimidazol-5-yl)-3-thien-2-ylpropan-1-one

A une solution d'acide 2-[(3,5-diméthoxyphényl)amino]-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-1H-benzimidazole-5-carboxylique (24 mg, 1 éq) dans un mélange de diméthylformamide (0,2 ml) et tétrahydrofuranne (0,4 ml) est additionné le carbonyldiimidazole (10,5 mg, 1,3 éq) en solution dans le chloroforme (0,2 ml). Le mélange est agité pendant 15 heures à environ 20° C puis la thiophène-2-éthylamine (13 mg, 2 éq) en solution dans le tétrahydrofuranne (0,1 ml) est additionnée. Après 15 heures d'agitation à environ 20° C, au mélange dilué dans du dichlorométhane sont additionnées la résine aminométhylpolystyrène (2 éq), la résine TBD-méthyl polystyrène (2 éq) et la résine méthylisothiocyanate-polystyrène (4 éq). Après 6 heures d'agitation à environ 20° C, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile (27 mg, 90 % rendement).

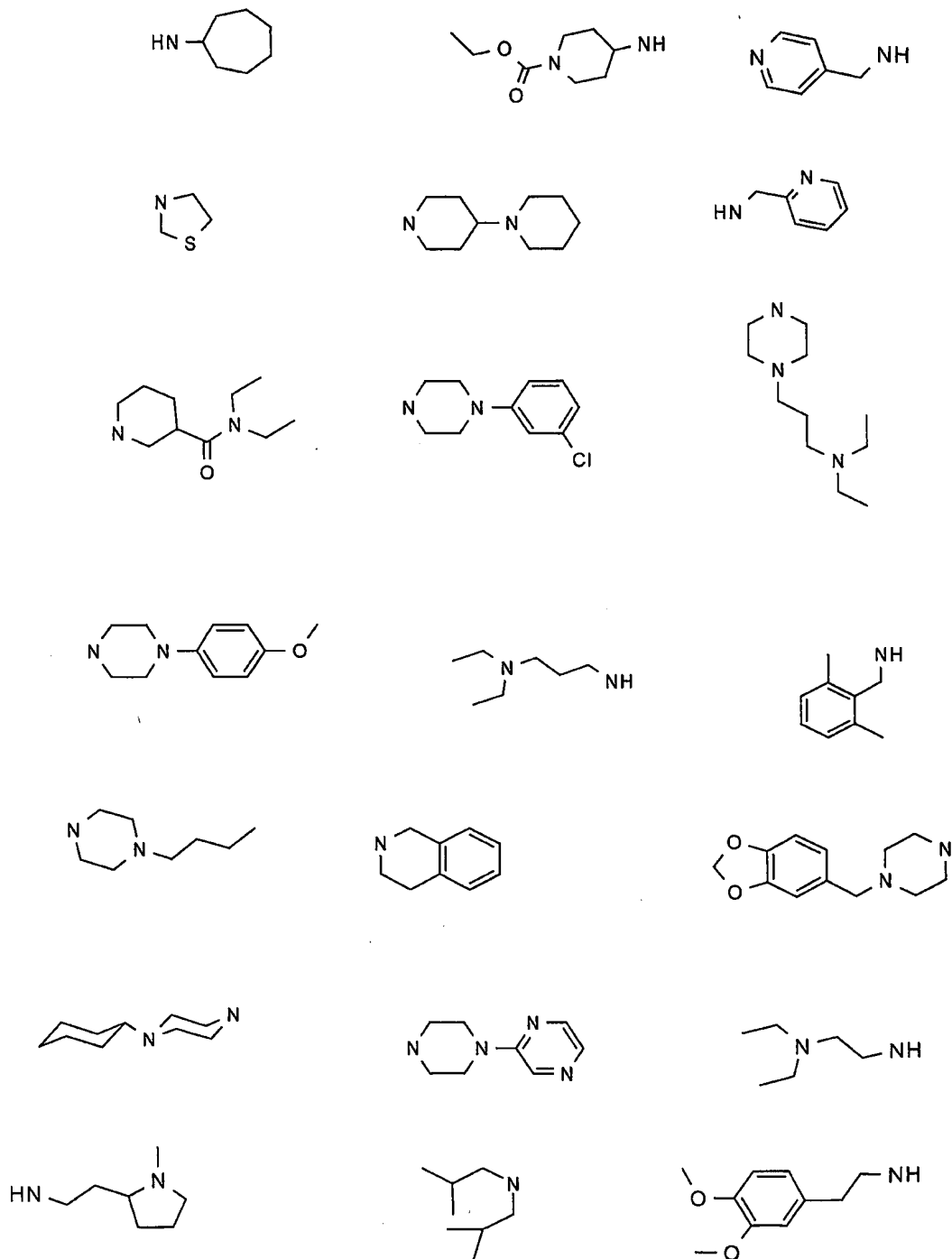
SM/CL : MM calculée = 598,8 ; m/z = 599,2 (MH<sup>+</sup>)

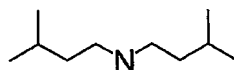
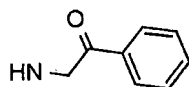
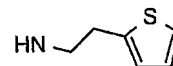
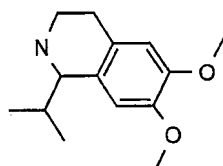
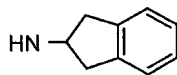
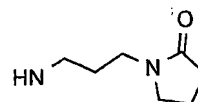
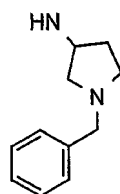
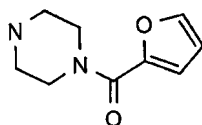
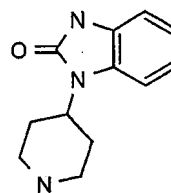
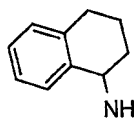
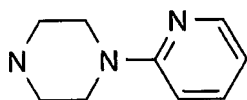
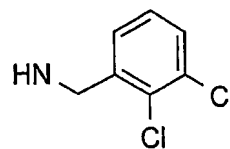
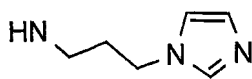
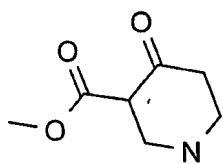
RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,87 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,48 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz), 2,78 (m, 2H), 2,93 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,08 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,50 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 4,14 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz), 6,14 (m, 1H), 6,92-7,93 (m, 12H), 8,45 (m, 1H), 9,16 (s, 1H).

Les composés suivants ont été préparés selon le schéma réactionnel C et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du 1-(2-[(3,5-diméthoxyphényl)amino]-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-1H-benzimidazol-5-yl)-3-thien-2-ylpropan-1-one :

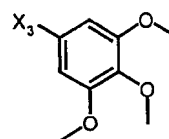
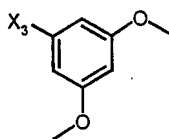
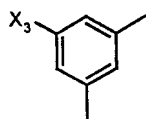


Dans la formule ci-dessus,  $R_1R_2N$  représente l'un des radicaux ci-après :

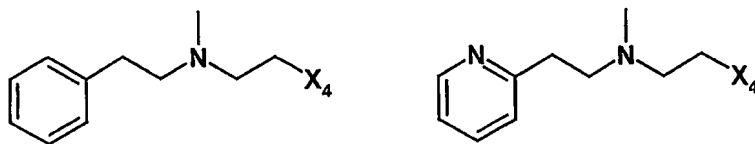




R<sub>3</sub> représente l'un des radicaux ci-après :

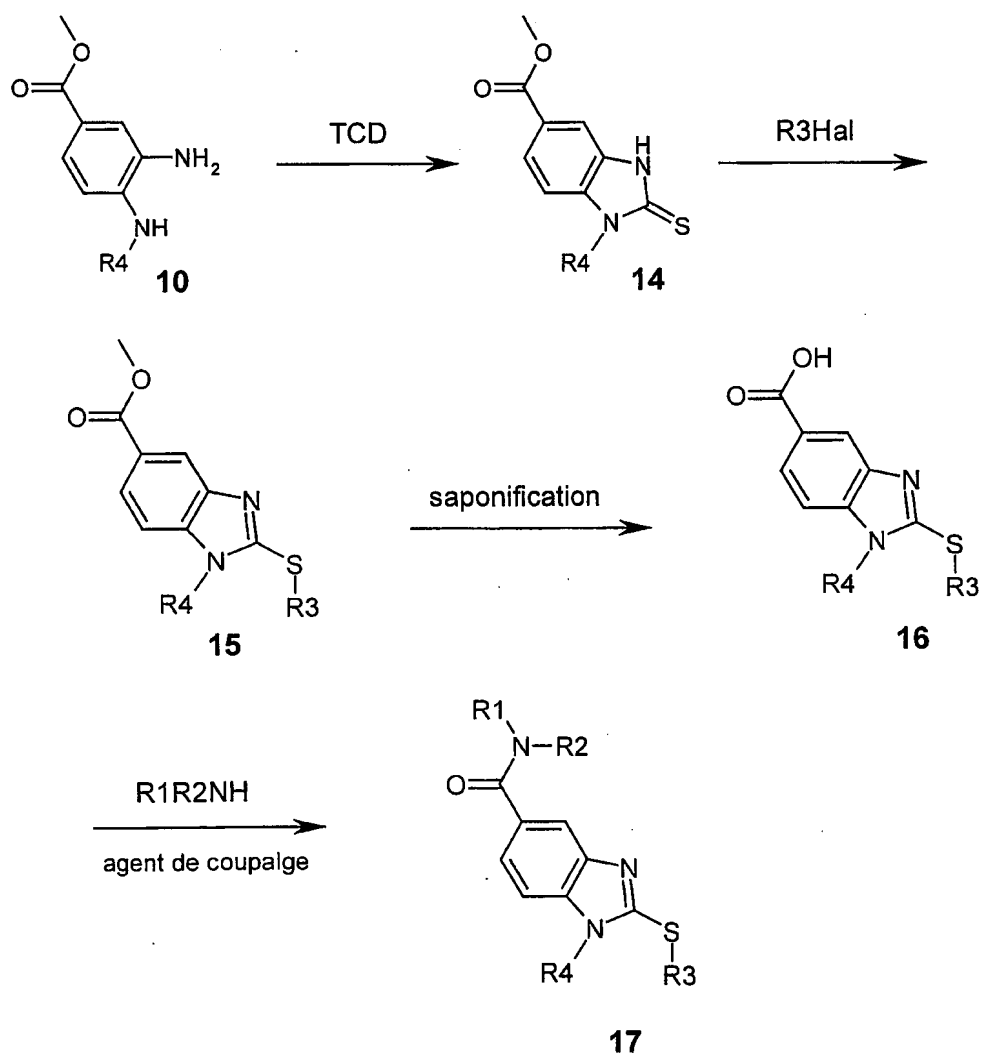


et R<sub>4</sub> représente l'un des radicaux ci-après :



#### D. Préparation selon le schéma réactionnel D :

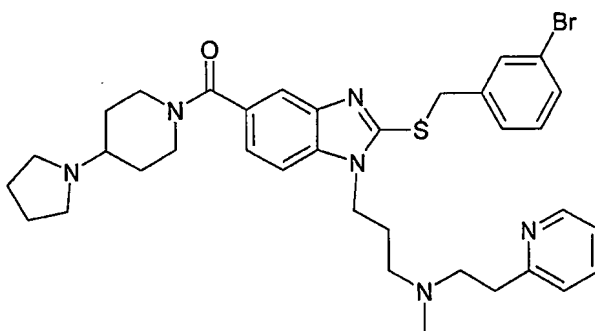
Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle Y représente -S- et A -C(O)-, peuvent être préparés selon le schéma D suivant :



Comme décrit dans le schéma D, la dianiline (10) peut être traitée avec du thiocarbonyldiimidazole (TCD) ou du thiophosgène dans un solvant inorganique inerte tel que le tétrahydrofuranne, à température ambiante pendant 2 à 17 heures pour conduire au dérivé (14). Le composé (14) est ensuite alkylé par réaction avec un dérivé

halogéné tel qu'un iodure, bromure ou chlorure d'alkyle ou de benzyle ou une bromocétone, en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofurane, le chloroforme ou le chlorure de méthylène, à une température de 20-70° C pendant 3 à 24 heures pour conduire au dérivé thiobenzimidazole (15). L'ester méthylique (15) peut ensuite être saponifié en présence d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de lithium monohydrate dans un mélange de solvants polaires tels que l'eau et le tétrahydrofurane à une température de 20 à 70° C pendant 3 à 17 heures. L'acide résultant (16) peut être couplé avec une amine primaire ou secondaire en présence d'un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide, le dicyclohexylcarbodiimide ou le carbonyldiimidazole, avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de méthylène, tétrahydrofurane ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures. L'amide correspondante (17) peut être isolée, soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile supporté sur un polymère comme par exemple une résine aminométhylpolystyrène et d'un réactif électrophile supporté sur un polymère comme par exemple la résine méthylisothiocyanate-polystyrène, suivie d'une filtration et de l'évaporation du filtrat.

Exemple D1 : 3-(2-[(3-bromobenzyl)sulfanyl]-5-{[4-(1-pyrrolidinyl)-1-pipéridinyl]carbonyl}-1H-benzimidazol-1-yl)-N-méthyl-N-[2-(2-pyridinyl)éthyl]-1-propanamine



Etape 1 : méthyl 1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylate

Un mélange de méthyl 3-amino-4-({3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}amino)benzoate (4,09 g, 1 éq) et de thiocarbonyldiimidazole (2,77 g, 1,3 éq)

dans le tétrahydrofuranne (100 ml) est agité à environ 20° C pendant 15 heures. Après concentration sous pression réduite à 40° C, le résidu obtenu est repris dans du dichlorométhane (150 ml) et de l'eau (50 ml). Après décantation et extraction, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporées sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/ méthanol 9:1) donne le composé attendu sous forme d'une mousse (3,94 g ; 85 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 384,5; m/z = 385,2 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,86 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,37 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz), 2,65 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,84 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,85 (s, 3H), 4,16 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 7,16-7,81 (m, 6H), 8,44 (m, 1H), 12,95 (s, 1H).

Etape 2 : méthyl 2-[(3-bromobenzyl)thio]-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-1H-benzimidazole-5-carboxylate

A une solution de méthyl 1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylate (1,5 g) dans le tétrahydrofuranne (30 ml) sont additionnées successivement la triéthylamine (0,82 ml, 1,6 équ) et la 3-bromobenzylbromide (0,97 g, 1 équ). Le mélange est agité 15 heures à environ 20° C puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu obtenu est dilué dans l'acétate d'éthyle et l'eau. Après décantation et extraction, les phases organiques sont lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/ méthanol 95/5 à 90/10) donne le composé attendu sous forme d'une huile incolore (1,5 g ; 70 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 553,5; m/z = 553,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,76 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,27 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz), 2,62 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,81 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,86 (s, 3H), 4,06 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 4,61 (s, 2H), 7,15-7,82 (m, 9H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (d, 1H).

Etape 3 : acide 2-[(3-bromobenzyl)thio]-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-1H-benzimidazole-5-carboxylique

A une solution de méthyl 2-[(3-bromobenzyl)thio]-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-1H-benzimidazole-5-carboxylate (1,03 g, 1 éq) dans un  
5 mélange de tétrahydrofuranne (10 ml) et d'eau (5 ml) est additionné l'hydroxyde de lithium (0,315 g, 3 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné d'acétate d'éthyle et d'eau. Le mélange est acidifié par addition d'acide acétique jusqu'à pH 5. Après décantation et extraction, les phases organiques  
10 combinées sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 à 80/20) donne le composé attendu sous forme d'une mousse (0,85 g, 85 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 539,5 ; m/z = 539,2 (MH<sup>+</sup>)

15 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  1,76 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,29 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz), 2,62 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,82 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 4,04 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 4,61 (s, 2H), 7,15-7,82 (m, 9H), 8,10 (s, 1H), 8,43 (d, 1H).

Etape 4 : 3-(2-[(3-bromobenzyl)sulfanyl]-5-{[4-(1-pyrrolidinyl)-1-piperidinyl]carbonyl}-1H-benzimidazol-1-yl)-*N*-méthyl-*N*-[2-(2-pyridinyl)éthyl]-  
20 1-propanamine

A une solution d'acide 2-[(3-bromobenzyl)thio]-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-1H-benzimidazole-5-carboxylique (27 mg, 1 éq) dans un mélange de diméthylformamide (0,2 ml) et tétrahydrofuranne (0,4 ml) est additionné le carbonyldiimidazole (10,5 mg, 1,3 éq) en solution dans le chloroforme (0,2 ml). Le  
25 mélange est agité pendant 15 heures à environ 20° C puis la 4-(1-pyrrolidinyl)piperidine (15 mg, 2 éq) est additionnée. Après 15 heures d'agitation à environ 20° C, au mélange dilué dans du dichlorométhane sont additionnées la résine aminométhylpolystyrène (2 éq, acquise auprès de Novabiochem), la résine TBD -méthyl polystyrène (2 éq, acquise auprès de Novabiochem) et la résine méthylisothiocyanate-polystyrène (4 éq,  
30 acquise auprès de Novabiochem). Après 6 heures d'agitation à environ 20° C, le

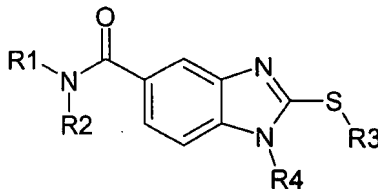


mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile (28 mg, 84 % rendement).

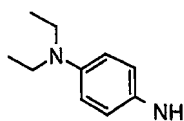
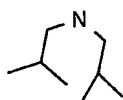
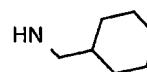
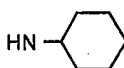
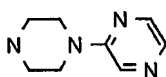
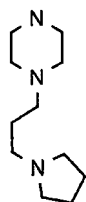
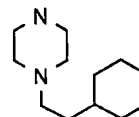
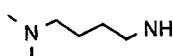
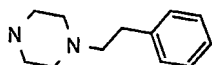
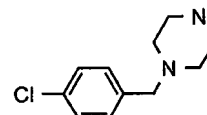
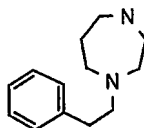
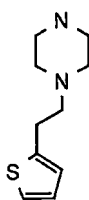
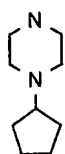
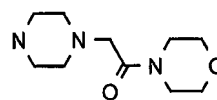
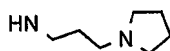
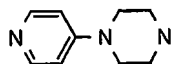
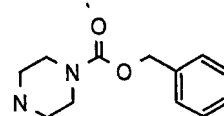
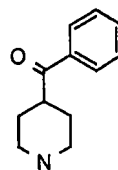
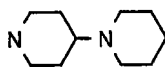
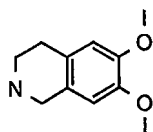
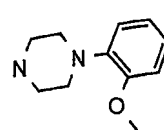
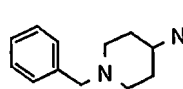
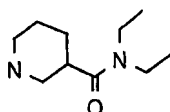
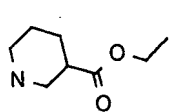
SM/CL : MM calculée = 675,7 ; m/z = 674,2 (MH<sup>+</sup>)

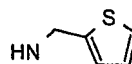
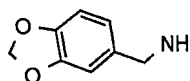
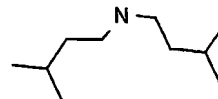
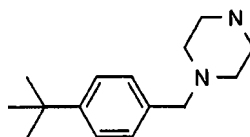
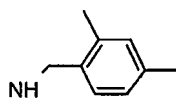
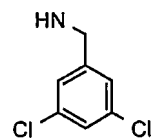
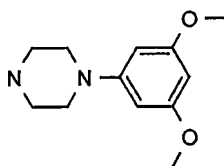
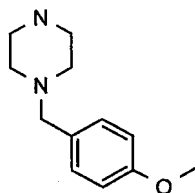
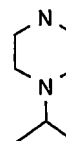
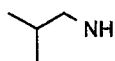
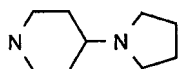
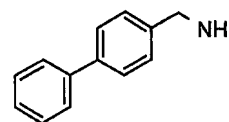
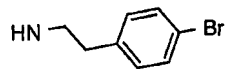
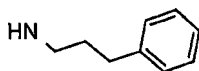
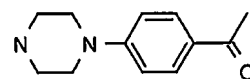
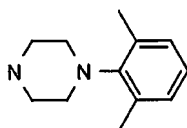
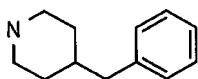
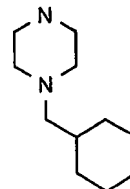
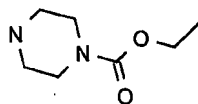
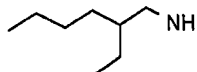
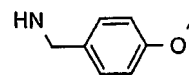
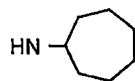
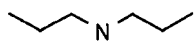
RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1,4-1,98 (m, 10H), 2,26 (s, 3H), 2,32 (m, 5H),  
5 2,60-3,15 (m, 8H), 3,81 (m, 1H), 4,01 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 4,50 (m, 1H), 4,57 (s, 2H),  
7,08-7,72 (m, 10H), 8,51 (d, 1H).

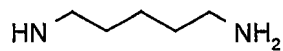
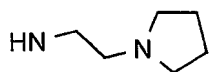
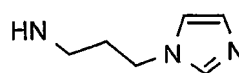
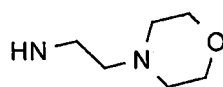
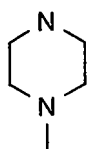
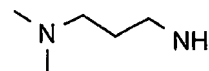
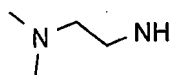
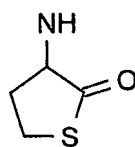
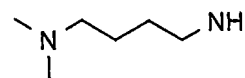
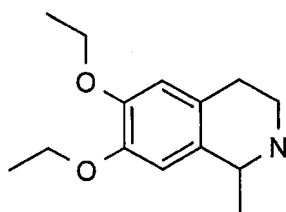
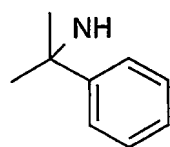
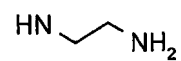
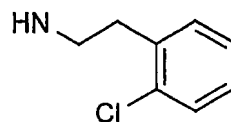
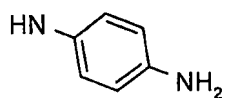
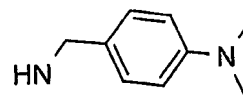
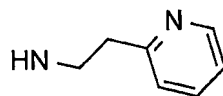
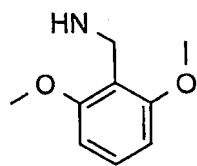
Les composés suivants ont été préparés selon le schéma réactionnel D et de façon  
analogue à la procédure décrite pour la synthèse du 3-(2-[(3-bromobenzyl)sulfanyl]-  
5-{[4-(1-pyrrolidiny)-1-piperidiny]carbonyl}-1H-benzimidazol-1-yl)-N-méthyl-N-  
10 [2-(2-pyridiny)éthyl]-1-propanamine :

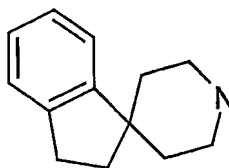
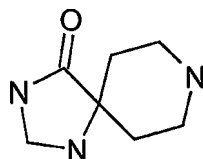
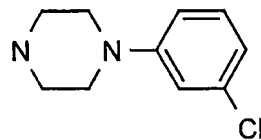
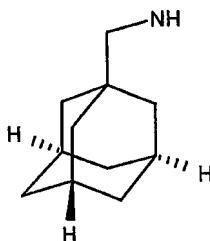
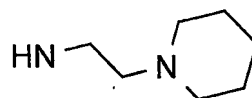
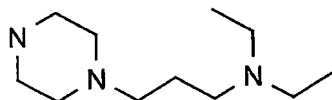
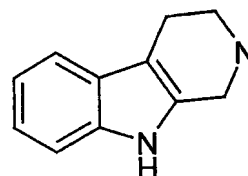
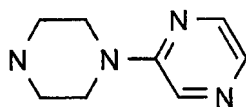
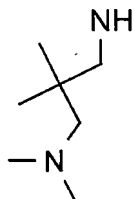
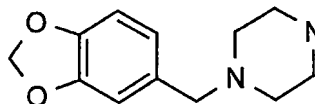
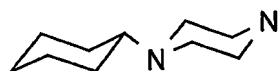
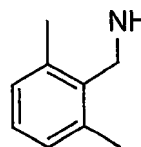
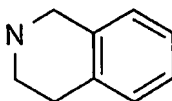
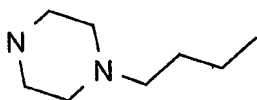
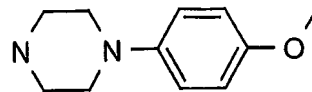
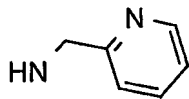


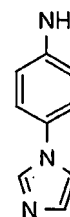
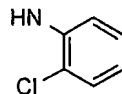
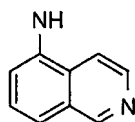
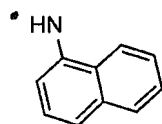
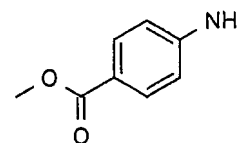
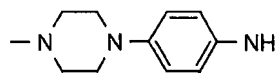
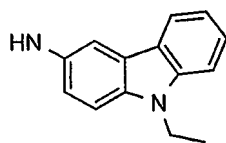
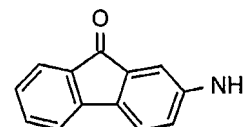
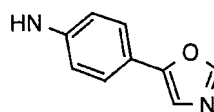
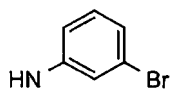
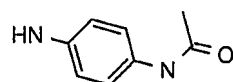
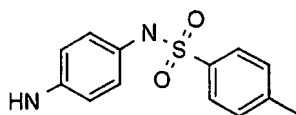
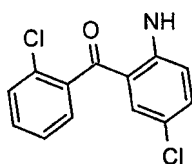
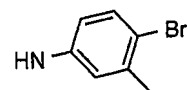
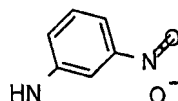
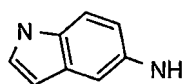
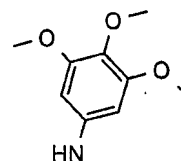
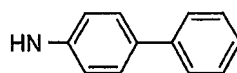
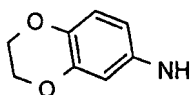
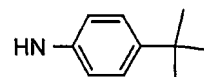
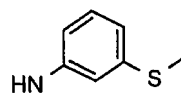
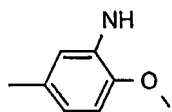
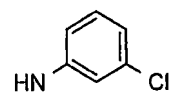
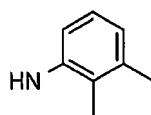
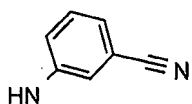
Dans la formule ci-dessus, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N représente l'un des radicaux ci-après :



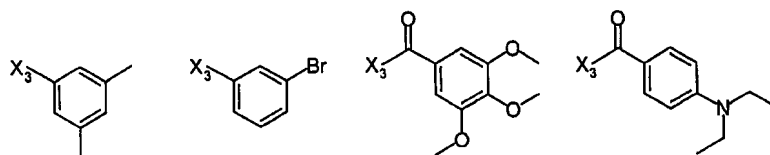




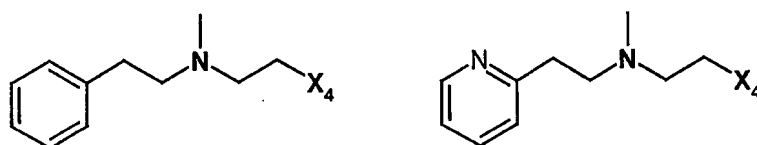




R<sub>3</sub> représente l'un des radicaux ci-après :

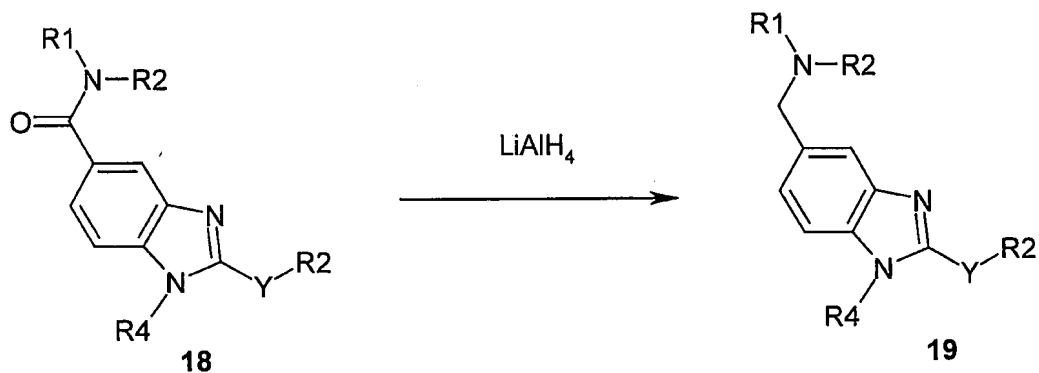


et R<sub>4</sub> représente l'un des radicaux ci-après :



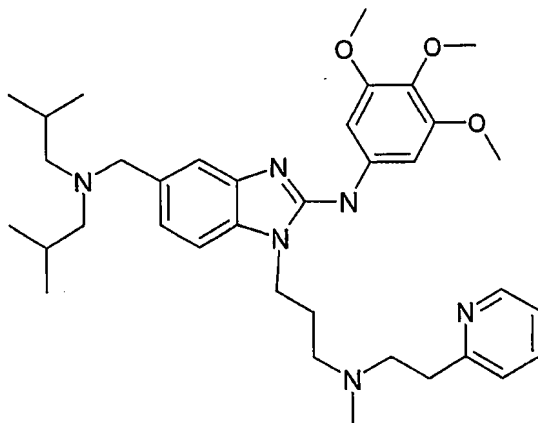
#### 5 **E. Préparation selon le schéma réactionnel E :**

Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle A représente -(CH<sub>2</sub>)- peuvent être préparés à partir des composés dans laquelle A représente -C(O)-, selon le schéma E suivant :



- 10 Comme décrit dans le schéma E, l'amide (18) préparée selon les schémas réactionnels A ou B, peut être réduite en amine correspondante (19) à l'aide de borane ou d'hydruure de lithium aluminium dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique à une température de 0 à 70° C, pendant 1 à 6 heures.

**Exemple E1** : 5-[(diisobutylamino)méthyl]-1-(3-{méthyl[2-(2-pyridinyl)éthyl]amino}propyl)-*N*-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1H-benzimidazol-2-amine



A une solution refroidie à 0° C de *N,N*-diisobutyl-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1H-benzimidazole-5-carboxamide (105 mg, 1 éq. préparé selon l'exemple A1) dans le tétrahydrofurane (3 ml) est additionnée goutte à goutte une solution molaire d'hydruure de lithium aluminium dans le tétrahydrofurane (0,83 ml, 5 éq). Après 15 minutes d'agitation à 0° C, le mélange est chauffé à 60° C pendant 3 heures puis refroidi à 0° C et hydrolysé. Après addition d'acétate d'éthyle, décantation et extraction, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme d'une mousse (63 mg, 62 % rendement).

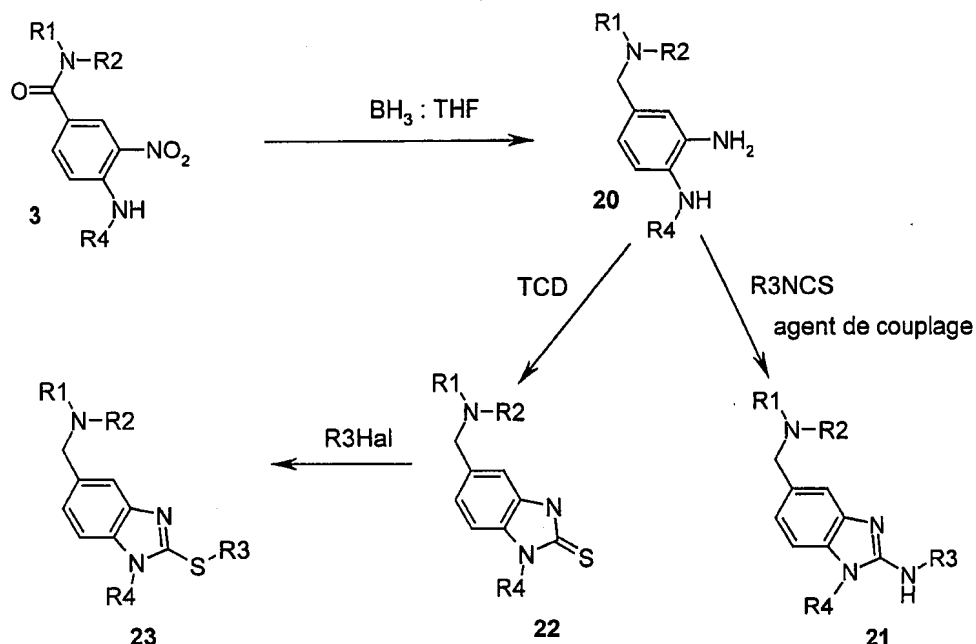
SM/CL : MM calculée = 616,8; m/z = 617,4 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0,81 (d, 12H), 1,77 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,06 (d, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,49 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 2,74 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,91 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,48 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 4,05 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,13-7,24 (m, 5H), 7,63 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,94 (s, 1H).

#### 20 **F. Préparation selon le schéma réactionnel F :**

Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle Y représente -S- et -NH- et A -CH<sub>2</sub>-, peuvent être préparés selon le schéma F suivant :



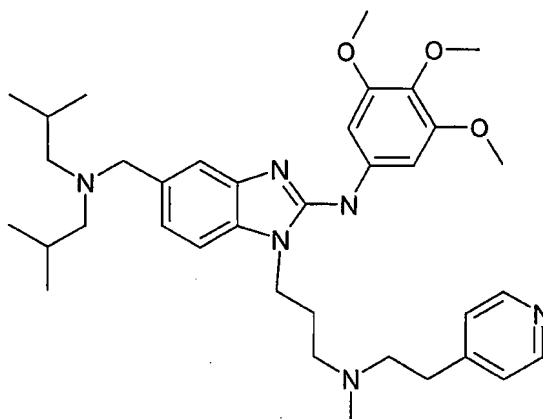


Comme décrit dans le schéma F, le dérivé (3) peut être réduit en composé (20) à l'aide de borane dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique à une température de 0 à 70° C, pendant 18 à 24 heures. La dianiline (20) peut être ensuite traitée par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (21). Alternativement, le dérivé (20) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène ou chloroforme puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'iodure de méthyle dans un solvant polaire tel que l'éthanol pendant 3 à 24 heures à une température de 20-70° C pour conduire à (21).

Comme décrit également dans le schéma réactionnel B et l'exemple B1, la dianiline (20) peut être traitée avec du thiocarbonyldiimidazole (TCD) ou du thiophosgène dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofurane, le chlorure de méthylène ou le chloroforme à température ambiante pendant 2 à 17 heures pour conduire au dérivé (22). Le composé (22) est ensuite alkylé par réaction avec un dérivé halogéné tel qu'un iodure, bromure ou chlorure d'alkyle ou de benzyle ou une bromocétone, en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, ou en présence d'une base tertiaire supportée sur une résine telle

que la résine morpholinométhyl-polystyrène, dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofuranne, le chloroforme ou le chlorure de méthylène, à une température de 20-70° C pendant 3 à 24 heures. Le dérivé thiobenzimidazole (23) résultant peut être isolé, soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile supporté sur un polymère comme par exemple une résine aminométhylpolystyrène, et d'un réactif électrophile supporté sur un polymère comme par exemple la résine 4-bromométhylphénoxyméthylpolystyrène, suivie d'une filtration et de l'évaporation du filtrat.

**Exemple F1 :** 5-[(diisobutylamino)méthyl]-1-(3-{méthyl[2-(2-pyridinyl)éthyl amino}propyl)-N-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1H-benzimidazol-2-amine



**Etape 1 :** 4-[(diisobutylamino)méthyl]-N-(3-{méthyl[2-(4-pyridinyl)éthyl]amino}propyl)-1,2-benzènediamine

A une solution de *N,N*-diisobutyl-4-({3-[méthyl(2-pyridin-4-yléthyl)amino]propyl} amino)-3-nitrobenzamide (200 mg, 1 éq) dans le tétrahydrofuranne (3 ml) refroidie à 0° C, est additionnée goutte à goutte une solution molaire de complexe borane-tétrahydrofuranne (6,25 ml, 15 éq). Le mélange est chauffé au reflux pendant 20 heures puis refroidi à 0° C et hydrolysé par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N (12 ml). Après 1 h 30 de reflux, le mélange est refroidi à 0° C et amené à pH basique par une solution aqueuse de soude 6N. Après addition d'acétate d'éthyle, décantation et extraction, les phases organiques sont réunies, lavées par de la saumure, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous pression réduite. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant: dichlorométhane 100 % à dichlorométhane / méthanol 8:2) donne le composé attendu sous forme d'une huile (92 mg, 51 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 425,6 ; m/z = 426,4 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0,83 (d, 12H), 1,72 (m, 4H), 2,03 (d, 4H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,23 (s, 3H), 2,48 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,60 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,75 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,96 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 4,30 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,51 (s, 1H),  
5 7,25 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,41 (m, 2H).

Etape 2 : 5-[(diisobutylamino)méthyl]-1-(3-{méthyl[2-(2-pyridinyl)éthyl]amino}  
propyl)-N-(3,4,5-triméthoxyphényle)-1H-benzimidazol-2-amine

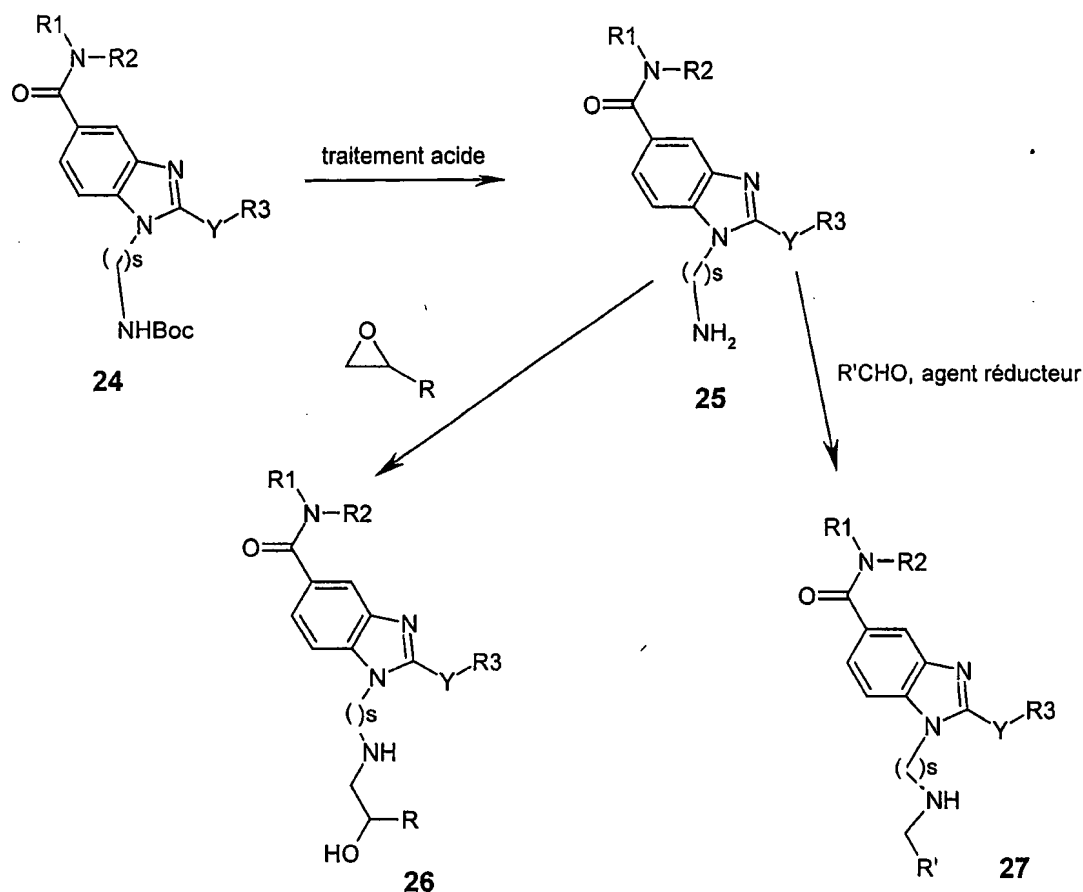
A une solution de 4-[(diisobutylamino)méthyl]-N-(3-{méthyl[2-(4-pyridinyl)éthyl]amino}  
propyl)-1,2-benzenediamine (90 mg, 1 éq) dans le tétrahydrofurane (2 ml) sont  
10 successivement additionnés le 3,4,5 triméthoxyphénylisothiocyanate (57 mg, 1,2 éq) et  
la résine N-méthylcyclohexylcarbodiimide-N-méthyl-polystyrène (acquise auprès de  
Novabiochem ; charge 1,69 mmol/g, 501 mg, 4 éq). Le mélange est chauffé à reflux  
pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et additionné de résine  
aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, 2 éq). Après 4 h d'agitation  
15 à température ambiante, le mélange est filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous  
pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice  
(éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 9:1) donne le composé  
attendu sous forme d'une mousse beige (92 mg, 83 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 616,8 ; m/z = 617,4 (MH<sup>+</sup>)

20 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0,81 (d, 12H), 1,77 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,06 (d,  
4H), 2,22 (s, 3H), 2,31 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6 Hz), 2,55 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,71 (t, 2H, <sup>3</sup>J =  
7 Hz), 3,49 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 4,11 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,13-7,25 (m,  
6H), 8,39 (d, 2H), 8,90 (s, 1H).

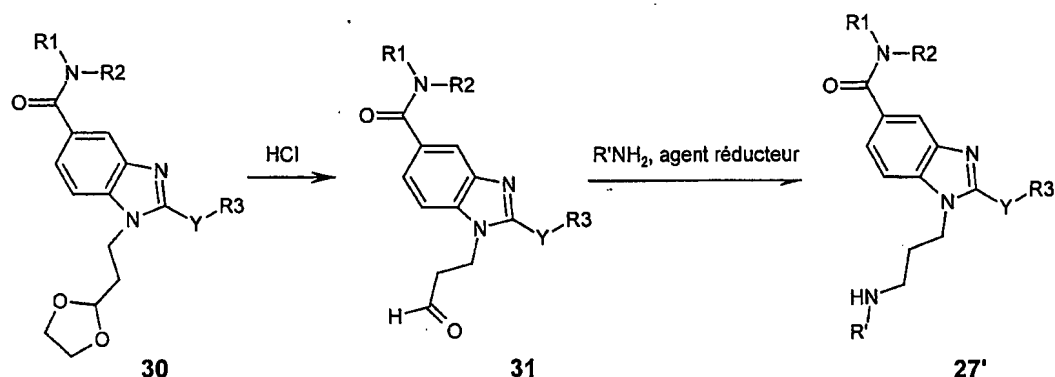
#### G. Préparation selon le schéma réactionnel G :

25 Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle A représente -C(O)- et R<sub>4</sub>  
représente -NW<sub>4</sub>W'<sub>4</sub>, peuvent être préparés selon le schéma G suivant :



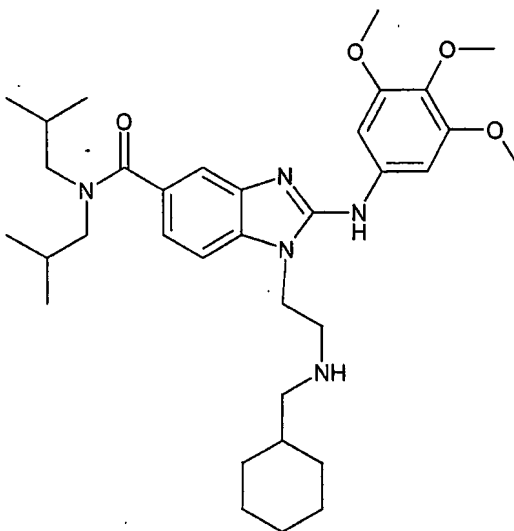
Comme décrit dans le schéma G, le dérivé benzimidazole (24), préparé selon les schémas réactionnels A, B, C ou D peut être traité avec un acide organique ou inorganique comme l'acide trifluoroacétique ou le chlorure d'hydrogène (aqueux ou sous forme gazeuse) dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou l'acétate d'éthyle à une température de 0-20° C pendant 0,5 à 5 heures, pour conduire à l'amine (25). L'amine (25) peut ensuite être traitée par un époxyde dans un solvant polaire protique ou aprotique tel que le méthanol, l'éthanol ou l'acétonitrile, en présence ou non de perchlorate de lithium ou de triflate d'ytterbium, à une température de 20-80° C pendant 4 à 48 heures pour conduire au composé (26). L'amine (25) peut également réagir avec un aldéhyde dans un solvant protique ou aprotique, telle que le dichlorométhane, tétrahydrofurane ou le méthanol, pendant 1 à 15 heures à une température de 0-50° C. L'imine résultante est ensuite réduite *in situ* par un agent réducteur supporté sur une résine ou non, de préférence le triacétoxyborohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium ou borohydrure supporté sur une résine, avec ou sans la présence d'un acide tel que l'acide acétique, à une température de 20 à 50° C pendant une durée de 0,2 à 5 heures, pour conduire au composé (27).

Les composés **27** pour lesquels  $s = 3$  peuvent également être préparés selon le schéma G' suivant :



- Comme décrit dans le schéma G', le dérivé (30) préparé selon les schémas réactionnels
- 5 A, B, C ou D peut être traité soit par un acide organique tel que le tosylate de pyridinium ou l'acide paratoluènesulfonique dans un solvant aprotique tel que l'acétone en présence d'eau, à une température de 20-70° C pendant 2 à 12 heures, soit par un acide inorganique tel que le chlorure d'hydrogène aqueux dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane à une température de 0-20° C pendant 6 à 18 heures pour
- 10 conduire au composé (31). L'aldéhyde (31) peut ensuite être traité par une amine dans un solvant protique ou aprotique tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofurane ou le méthanol pendant 1 à 18 heures à une température de 20° C. L'imine résultante est ensuite réduite *in situ* par un agent réducteur, de préférence le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence ou non d'un acide tel que
- 15 l'acide acétique, à une température de 20-50° C pendant une durée de 0,2 à 6 heures, pour conduire au composé (27').

Exemple G1 : 1-{2-[(cyclohexylméthyl)amino]éthyl}-*N,N*-diisobutyl-  
2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide



Etape 1 : chlorhydrate de 1-(2-aminoéthyl)-*N,N*-diisobutyl-2-[(3,4,5-triméthoxy  
5 phényl)amino]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

Une solution de tert-butyl 2-{5-[(diisobutylamino)carbonyl]-2-[(3,4,5-triméthoxy  
phényl)amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl}éthylcarbamate (2,56 g, préparé selon la  
procédure décrite dans l'exemple A1, schéma réactionnel A) dans de l'acétate d'éthyle  
(100 ml), refroidie à 0° C est traversée par un flux de HCl sec jusqu'à ce que la CCM  
10 (acétate d'éthyle 100 %) montre une disparition complète du produit de départ. Le  
mélange résultant est alors évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré  
dans du diéthyléther et filtré pour donner le composé attendu sous forme de cristaux  
blancs (2,25 g, 97 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 497,6 ; m/z = 498,3 (MH<sup>+</sup>)

15 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,67 (m, 6H), 0,92 (m, 6H), 1,84-2,03 (m, 2H),  
3,10-3,17 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 4,76 (m, 2H), 6,93 (s, 2H),  
7,30 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,56 (m, 3H).

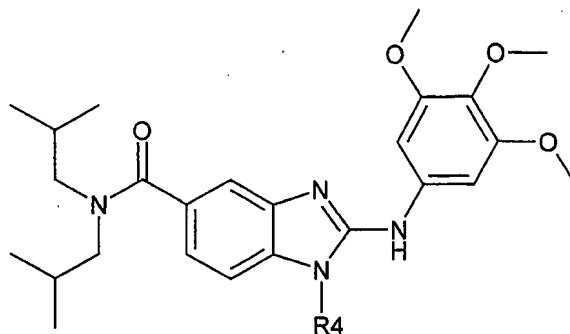
Etape 2 : 1-{2-[(cyclohexylméthyl)amino]éthyl}-*N,N*-diisobutyl-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl) amino]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

Une solution de 1-(2-aminoéthyl)-*N,N*-diisobutyl-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (30 mg, 1 éq) et de cyclohexanecarboxaldéhyde (5 mg, 0,8 éq) dans le méthanol (0,7 ml) est agitée à une température d'environ 20° C pendant 4 heures. La résine borohydrure (48 mg, 2,5 mmol/g, Amberlite ®, IRA-400) est additionnée et le mélange est agité pendant 18 heures puis additionné de dichlorométhane (0,5 ml) et de résine Wang benzyloxybenzaldéhyde (37 mg, 3,22 mmol/g, Novabiochem). Après une nuit d'agitation, le mélange est filtré et le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner le composé attendu sous forme d'une mousse beige (18 mg, 65 %).

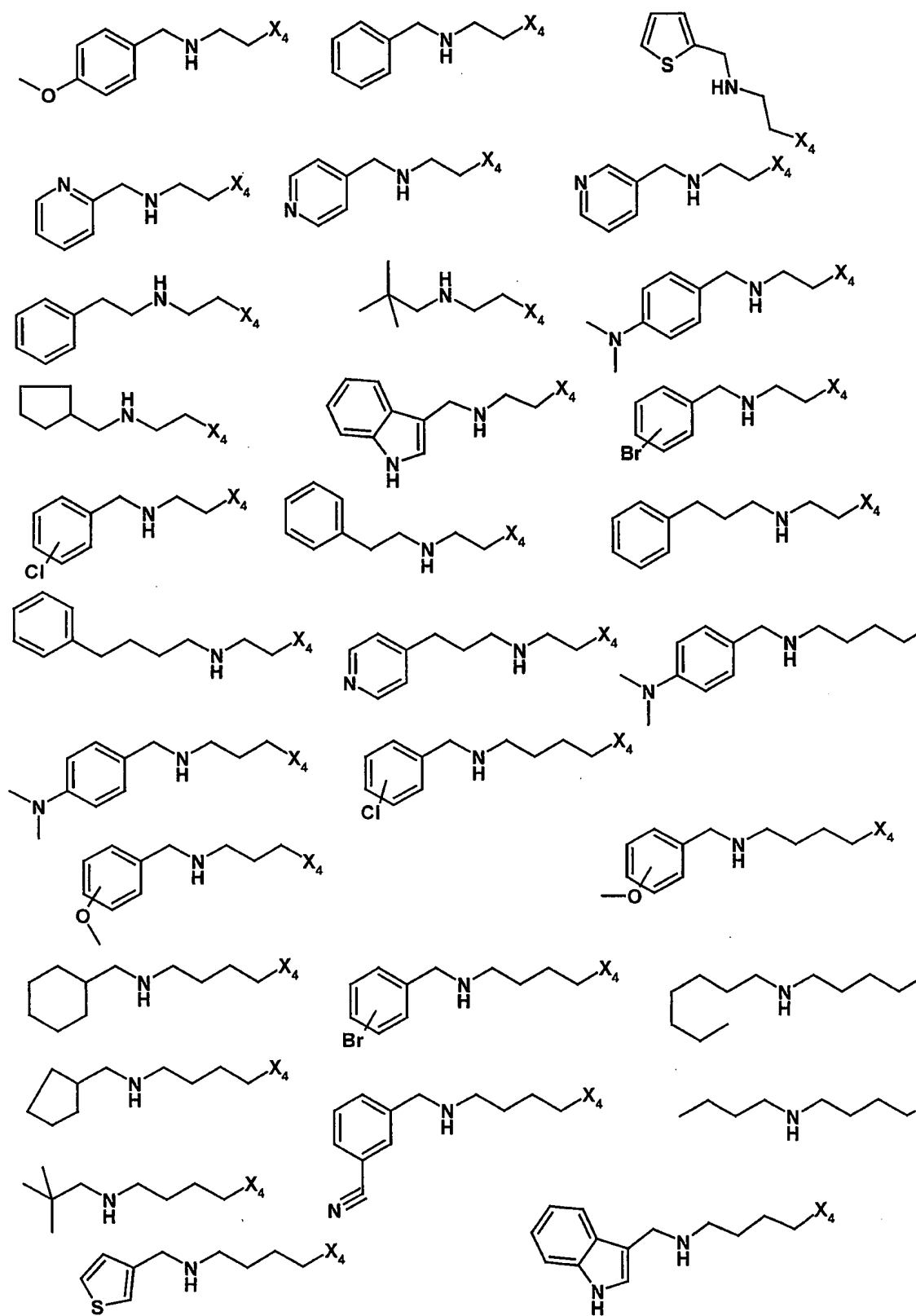
SM/CL : MM calculée = 593,8 ; m/z = 594,4 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 0,65-1,80 (m, 23H), 2,60 (d, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 4,10 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,07; 7,16 (AB, 2H), 7,53 (s, 1H), 10,1 (s, 1H).

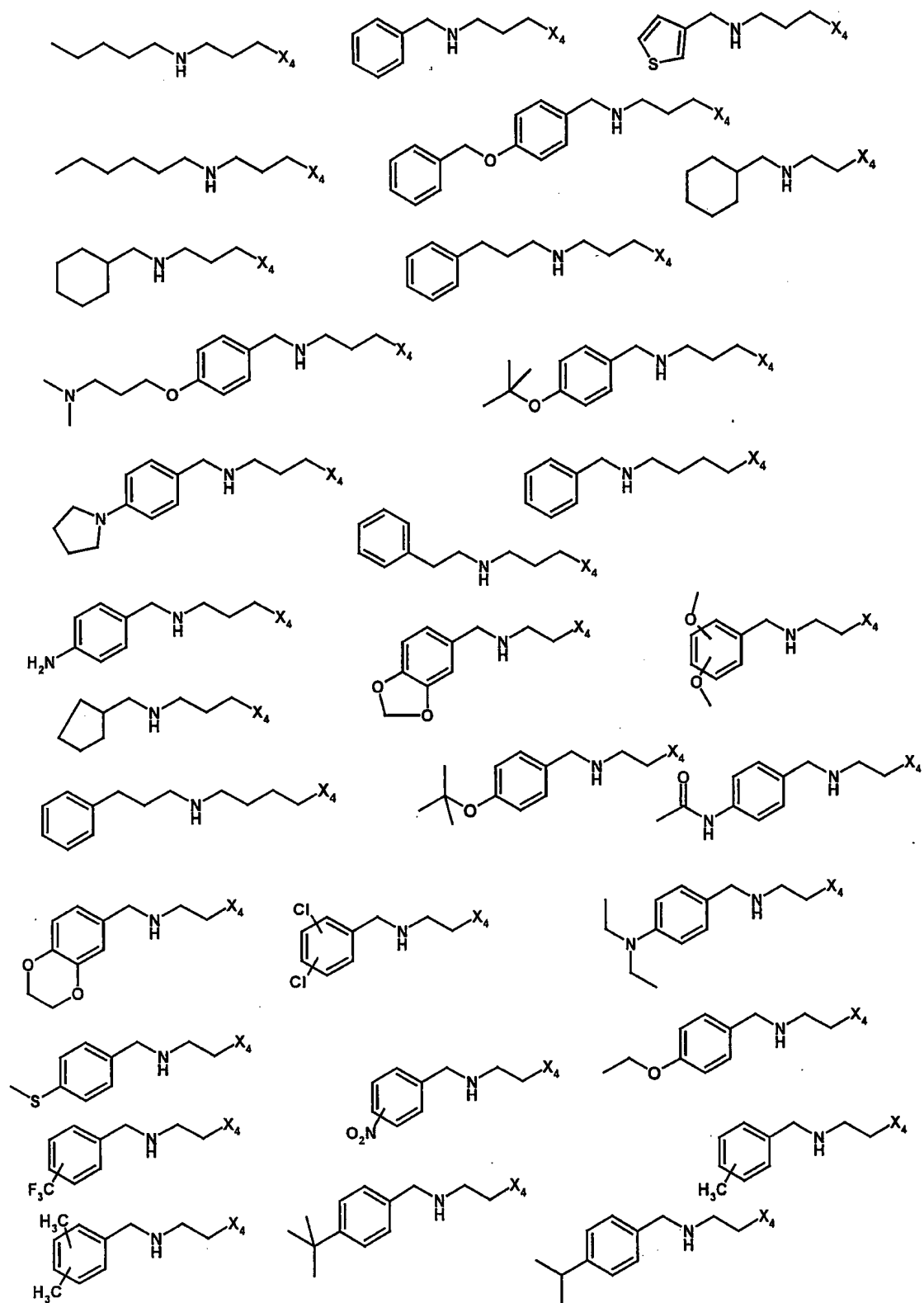
Les composés suivants ont été préparés selon le schéma réactionnel G et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du 1-{2-[(cyclohexylméthyl)amino]éthyl}-*N,N*-diisobutyl-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino] -1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (une purification finale par chromatographie éclair sur gel de silice peut également être réalisée) :



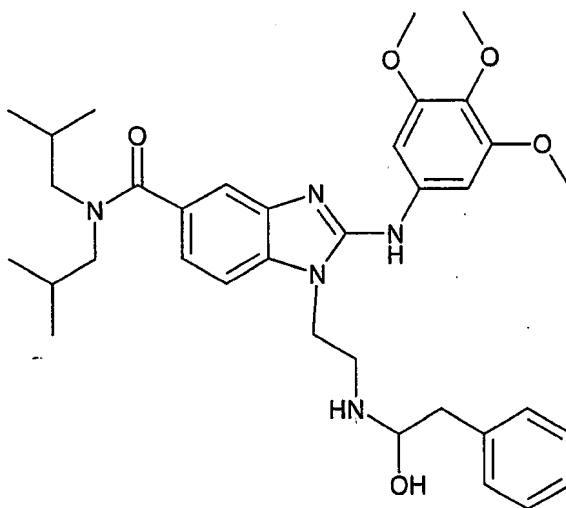
Dans la formule ci-dessus, R<sub>4</sub> représente l'un des radicaux ci-après :







**Exemple G2 :** 1-{2-[(1-hydroxy-2-phényléthyl)amino]éthyl}-*N,N*-diisobutyl-  
2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide

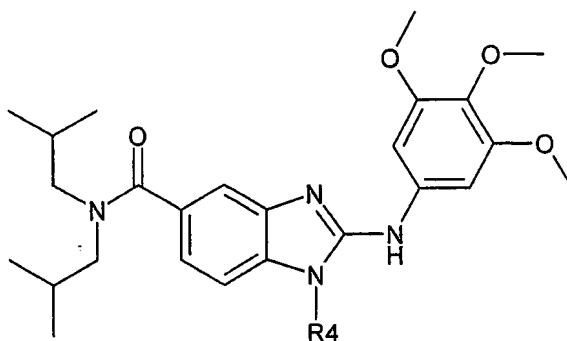


A une solution de 2,3- époxypropylbenzène (7 mg, 1 éq) dans l'acétonitrile (0,5 ml) sont  
5 additionnés, à une température d'environ 20° C, le perchlorate de lithium (16 mg, 3 éq)  
puis après 5 min le 1-(2-aminoéthyl)-*N,N*-diisobutyl-2-[(3,4,5-triméthoxy phényl)  
amino]-1*H*-benzimidazole-5-carboxamide (25 mg, 1 éq). Le mélange est chauffé à  
reflux pendant 24 heures puis refroidi à température ambiante et additionné d'eau  
saturée en hydrogénocarbonate et de dichlorométhane. Après décantation et extraction,  
10 les phases organiques sont réunies et lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de  
sodium et évaporées sous pression réduite à 40° C. La purification de l'huile obtenue  
par chromatographie éclair sur gel de silice (dichlorométhane 100 % à  
dichlorométhane/méthanol 80:20) donne le composé attendu sous forme d'une huile  
(31 mg, 55 % rendement)

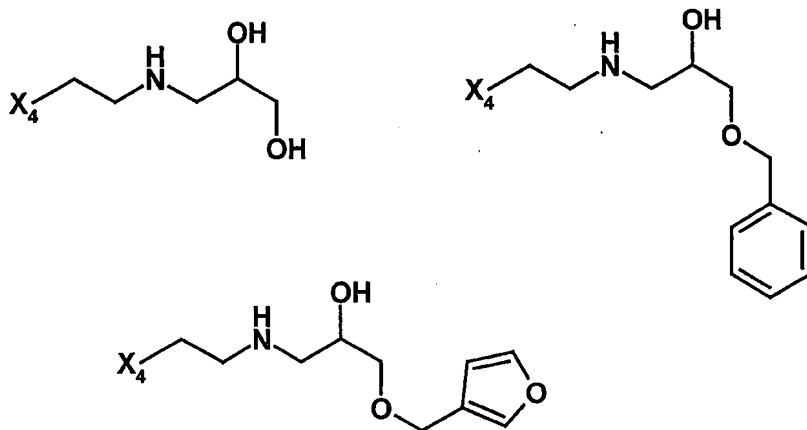
15 SM/CL : MM calculée = 631.8 ; m/z = 632.4 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,83 (m, 6H), 0,91 (m, 6H), 1,81-2,10 (m,  
2H), 2,57-2,65 (m, 3H), 2,91 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,75 (m, 7H),  
4,22 (m, 2H), 4,74 (d, 1H), 6,97-7,33 (m, 10H).

Les composés suivants ont été préparés selon le schéma réactionnel G et de façon  
20 analogue à la procédure décrite pour la synthèse du 1-{2-[(1-hydroxy-  
2-phényléthyl)amino]éthyl}-*N,N*-diisobutyl-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-  
benzimidazole-5-carboxamide :

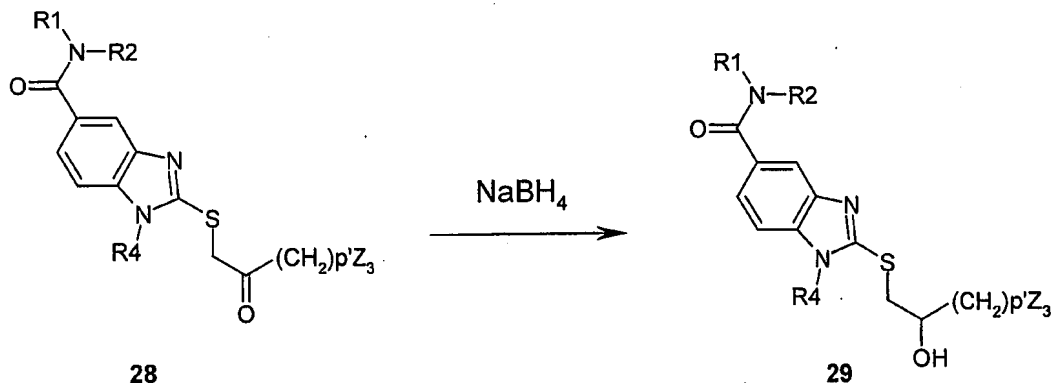


Dans la formule ci-dessus, R<sub>4</sub> représente l'un des radicaux ci-après :



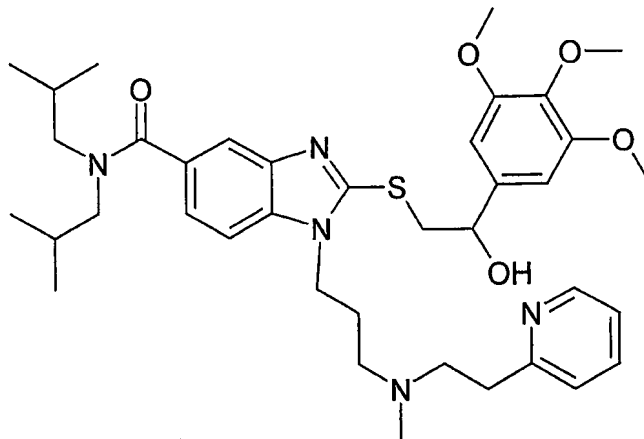
#### H. Préparation selon le schéma réactionnel H :

- 5 Les composés de formule I selon l'invention dans laquelle A représente -C(O)-, Y -S- et R<sub>3</sub> -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z<sub>3</sub>, peuvent être préparés selon le schéma H suivant :



- Comme décrit dans le schéma H, le dérivé thiobenzimidazole (28), préparé selon les schémas réactionnels B ou D, peut être traité par un agent réducteur tel le borohydrure de sodium dans un solvant protique tel que le méthanol à une température de 0-20°C pendant 0,2 à 1 heure, pour conduire à l'alcool correspondant (29).
- 10

**Exemple H1** : 2-{{2-hydroxy-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl}thio}-*N,N*-diisobutyl-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-1H-benzimidazole-5-carboxamide



- 5 A une solution de *N,N*-diisobutyl-1-{3-[méthyl(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propyl}-2-{{2-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthyl}thio}-1H-benzimidazole-5-carboxamide (69 mg, 1 éq) dans le méthanol (2 ml) est additionné à 0° C, le borohydrure de sodium (8 mg, 2 éq). Après 10 minutes d'agitation à 0° C, le mélange est ramené à une température d'environ 20° C et agité à cette température pendant 30 minutes. Le
- 10 mélange est ensuite concentré sous pression réduite à 40° C puis additionné d'eau saturée en chlorure d'ammonium et de dichlorométhane. Après décantation et extraction, les phases organiques sont réunies et lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous pression réduite à 40° C. La purification de l'huile obtenue par chromatographie éclair sur gel de silice (dichlorométhane 100 % à
- 15 dichlorométhane/méthanol 80:20) donne le composé attendu sous forme d'une huile (61 mg, 88 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 691,9 ; m/z = 692,4 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,61 (m, 6H), 0,91 (m, 6H), 1,71-2,03 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,31 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 6,5 Hz), 2,65 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 2,85 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 3,08-3,30 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 4,05 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7 Hz), 4,86 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 6,75 (s, 2H), 7,11-7,65 (m, 6H), 8,43 (d, 1H).

20

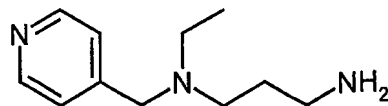
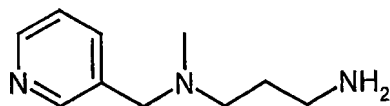
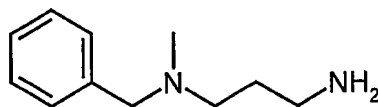
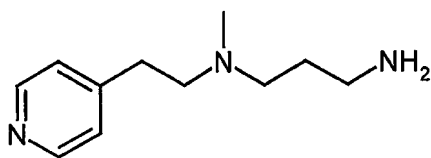
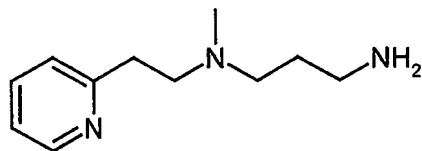
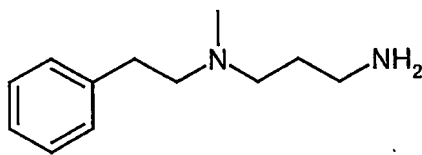
## Préparation des réactifs de synthèse

### *N*-(2-pyridin-2-yl éthyl)propane-1,3-diamine

A une solution refroidie à environ 4° C de 2-[2-(méthylamino)éthyl]pyridine (19,5 ml, 1 éq) dans le méthanol (200 ml) est additionné lentement l'acrylonitrile (10,1 ml, 1,1 éq). Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 3 heures à environ 20° C puis concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le 3-[(2-pyridin-2-yléthyl)amino]propanenitrile sous forme d'une huile jaune (25,6 g, 96 % de rendement).

Une solution de cette huile (15,3 g) dans le méthanol saturé en ammoniac (250 ml) est hydrogénée en présence de nickel de Raney (1,5 g) à environ 20° C pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite à environ 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile verdâtre (15,5 g, 97 % rendement).

Les composés suivants ont été préparés de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du *N*-(2-pyridin-2-yléthyl)propane-1,3-diamine :



### *2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthanone*

A une solution de 3,4,5-triméthoxy-acétophénone (10 g, 1 éq) dans le méthanol (150 ml) est additionnée la pyridinehydrobromure perbromure supportée sur résine (23 g, 1 éq). Après 3 h d'agitation à environ 20° C, le mélange est filtré et le filtrat est

concentré sous pression réduite. La purification du résidu obtenu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane /acétate d'éthyle 8 / 2 puis 7 / 3) donne le composé attendu sous forme d'une poudre blanche (8,2 g, 60 % rendement). Point de fusion = 66° C.

5    *3,4,5-triméthoxybenzoyl isothiocyanate*

A une solution de 3,4,5-triméthoxybenzoylchloride (2,3 g) dans l'acétonitrile (40 ml) est additionné le thiocyanate de potassium. Après 15 minutes d'agitation à environ 20° C, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner le composé attendu sous forme d'une poudre beige (2,4 g, 96 % rendement). Point de fusion = 101° C.

10    Les composés I (ou I') de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'on a découvert que les composés I (ou I') de la présente invention possèdent une activité antagoniste de la GnRH (Gonadotropin-Releasing hormone).

15    Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent avantageusement être utilisés chez la femme dans le traitement de l'endométriose, le fibrome, le syndrome des ovaires polykystiques, le cancer du sein, de l'ovaire et de l'endomètre, la désensibilisation hypophysaire gonadotrope lors des protocoles de procréation médicalement assistée ; chez l'homme,  
20    dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate et le cancer de la prostate ; et dans le traitement de la puberté précoce masculine ou féminine. On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

25    La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I (ou I') telle que définie ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I (ou I'), ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrées par intraveineuse.

Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la signification connue de l'homme de l'art. Par ailleurs, tous les brevets (ou demandes de brevet) ainsi que les autres références bibliographiques sont incorporés par référence.

#### **Partie expérimentale :**

Les composés selon l'invention obtenus selon les procédures des exemples A, B, C, D, E, F, G et H précédemment décrites, sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (tr) et leur pic moléculaire déterminé par spectrométrie de masse (MH+).

Pour la spectrométrie de masse, un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source *electrospray* est utilisé avec une résolution de 0,8 Da à 50 % de vallée. Un calibrage est effectué mensuellement entre les masses 80 et 1000 Da à l'aide d'un mélange calibrant d'iodure de sodium et d'iodure de rubidium en solution dans un mélange isopropanol/eau (1/1 Vol.)

Pour la chromatographie liquide, un système Waters incluant un dégazeur en ligne, une pompe quaternaire Waters 600, un injecteur plaque Gilson 233 et un détecteur UV Waters PAD 996, est utilisé.

Les conditions d'élution employées sont les suivantes :

Eluant    **A**    eau + 0,04 % acide trifluoroacétique

**B**    acétonitrile

T (min)	A%	B%
1	95	5
8.5	5	95
10.5	5	95
10.6	95	5
14.9	95	5
15.0	95	5

5    Débit : 1 ml/min

Injection : 10  $\mu$ L

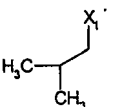
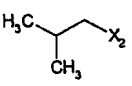
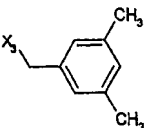
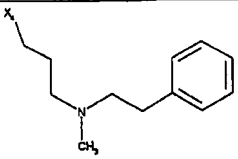
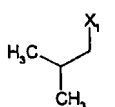
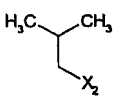
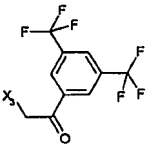
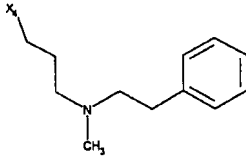
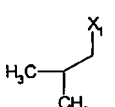
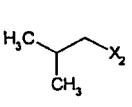
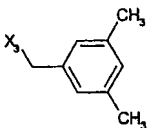
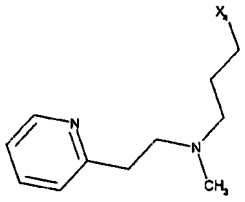
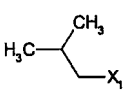
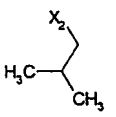
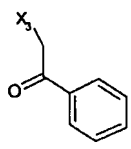
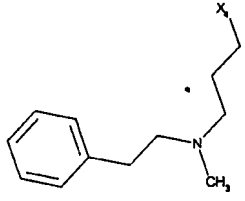
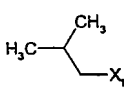
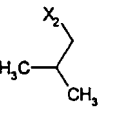
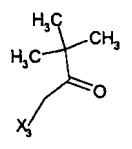
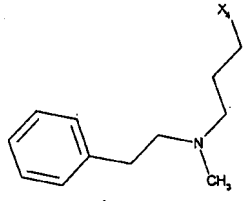
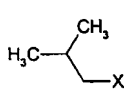
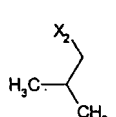
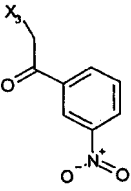
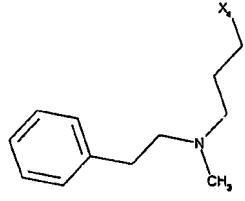
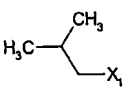
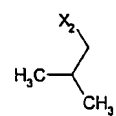
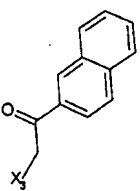
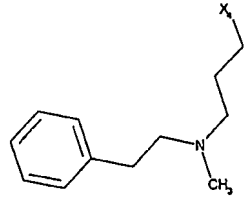
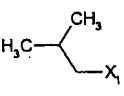
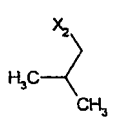
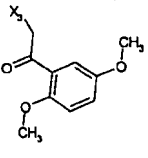
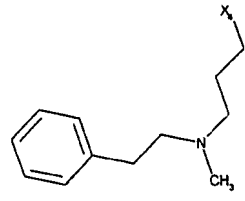
Colonne : Uptisphere ODS 3  $\mu$ m 75\*4,6 mm i.d

Ces exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

- 10    Dans chaque illustration des radicaux  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , les radicaux  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_4$  représentent, respectivement, la partie restante du composé de formule générale (I).

Les exemples 1 à 253, 254 à 255 et 256 à 538 illustrent respectivement les composés I dans laquelle A représente  $-C(O)-$  et Y  $-S-$ , A représente  $-CH_2-$  et Y  $-NH-$  et A représente  $-C(O)-$  et Y  $-NH-$ .



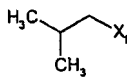
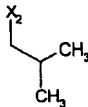
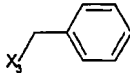
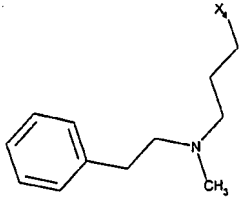
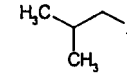
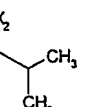
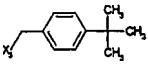
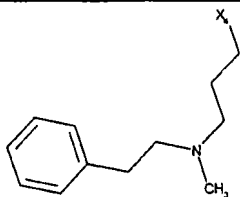
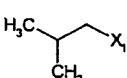
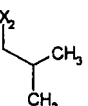
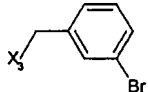
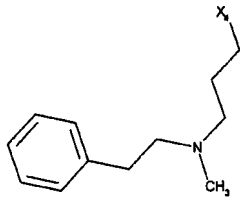
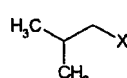
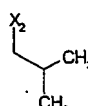
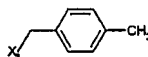
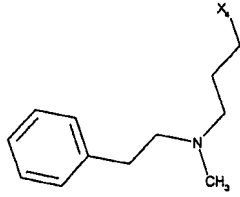
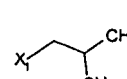
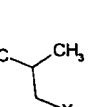
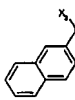
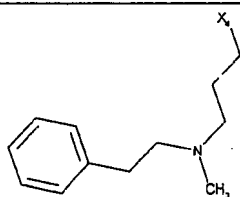
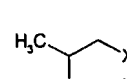
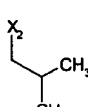
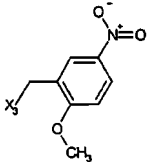
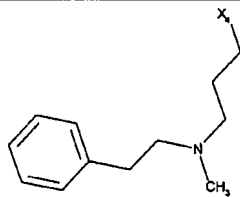
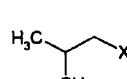
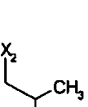
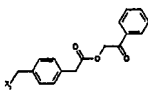
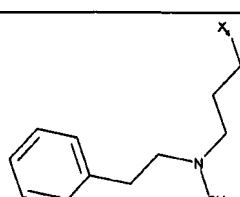
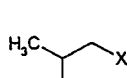
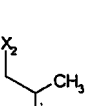
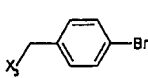
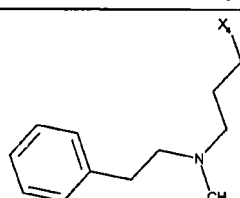
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
1					599,4	9,7
2					735,3	10,7
3					600,4	9,3
4					599,5	9,1
5					579,5	9,2
6					644,5	9,1
7					649,5	9,7
8					659,5	9,2

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
9					667,4	9,8
10					670,5	9,7
11					640,5	9,4
12					657,5	8,9
13					677,4	9,4
14					627,5	9,6
15					681,5	9,5
16	H				634,5	7,2

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
17	H				614,5	7,2
18	H				679,5	7,3
19	H				684,5	7,7
20	H				694,5	7,3
21	H				702,4	7,7
22	H				705,5	7,6
23	H				673,5	7,3
24	H				692,5	7,3

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
25	H				712,4	7,5
26	H				662,5	7,6
27	H				716,2	7,4
28					600,5	8,5
29					580,5	8,5
30					645,5	8,5
31					650,5	9,1
32					660,6	8,5

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
33					668,5	9,2
34					671,2	9,0
35					641,3	8,7
36					658,5	8,4
37					678,4	8,9
38					628,5	8,9
39					682,5	8,8
40					639,4	9,6

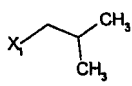
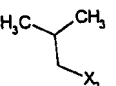

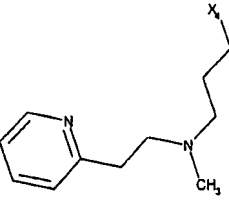
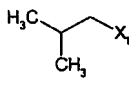
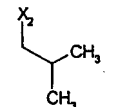
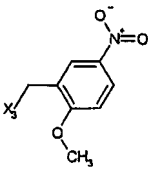
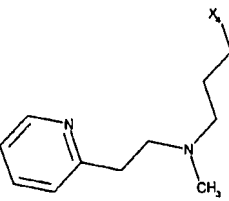
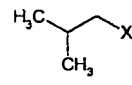
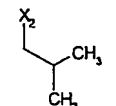
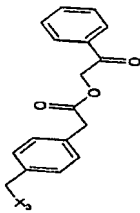
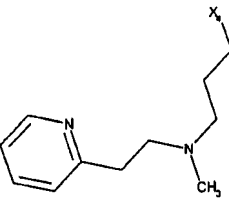
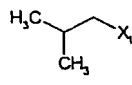
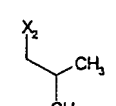
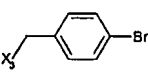
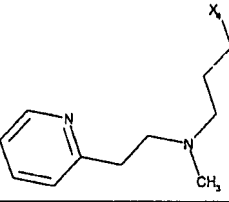
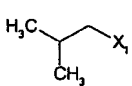
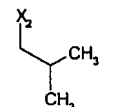
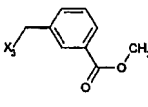
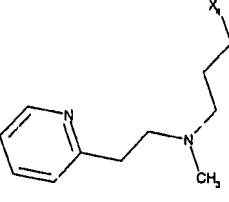
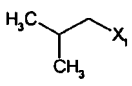
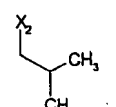
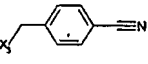
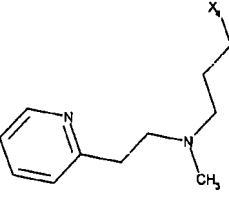
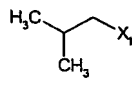
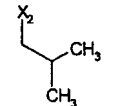
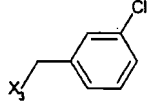
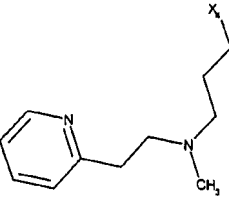
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
41					571,5	9,1
42					627,5	10,2
43					649,4	9,6
44					607,5	9,5
45					621,5	9,6
46					646,5	9,2
47					747,5	9,5
48					649,4	9,6

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
49					629,5	9,1
50					596,4	8,9
51					605,4	9,5
52					631,5	9,2
53	H				674,3	7,5
54	H				606,4	7,3
55	H				662,5	8,0
56	H				684,3	7,5

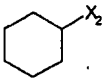
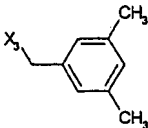
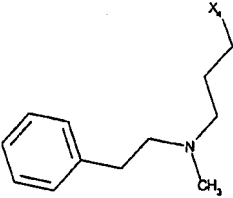
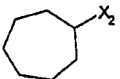
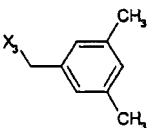
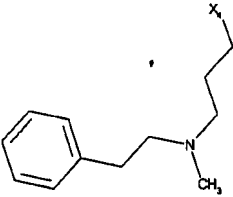
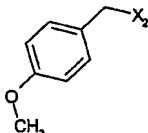
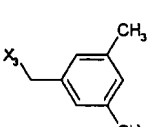
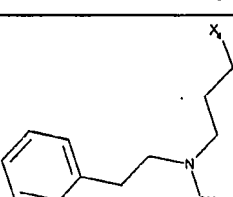
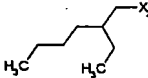
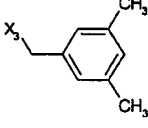
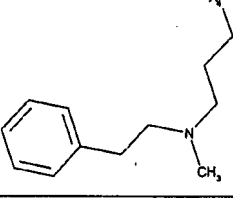
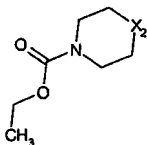
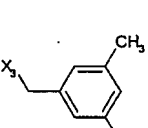
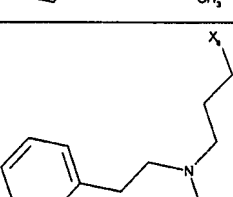
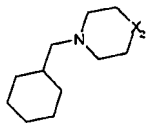
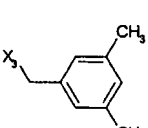
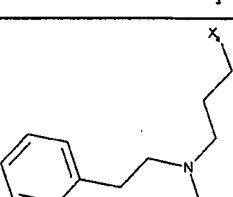
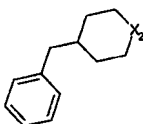
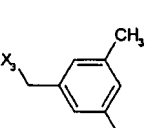
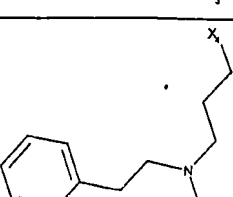
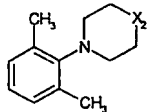
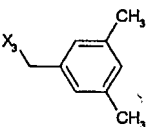
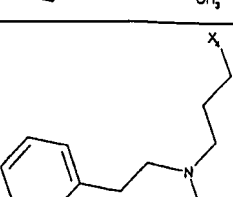
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
57	H				620,4	7,4
58	H				656,4	7,6
59	H				681,4	7,4
60	H				781,3	7,7
61	H				684,3	7,5
62	H				664,4	7,3
63	H				631,4	7,2



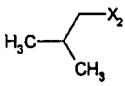
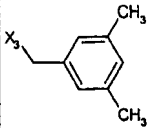
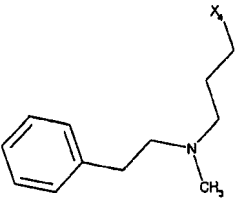
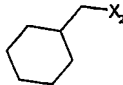
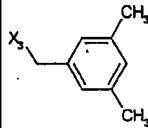
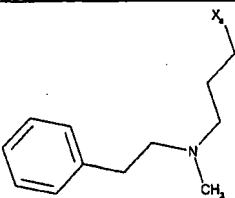
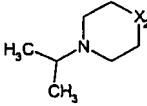
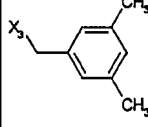
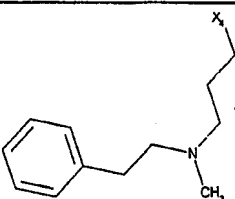
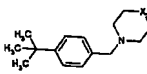
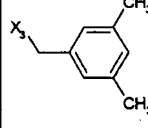
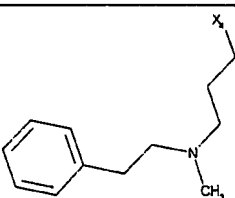
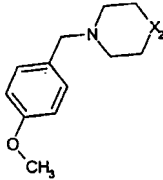
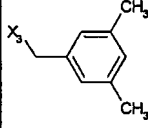
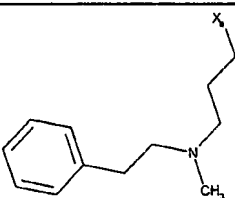
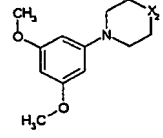
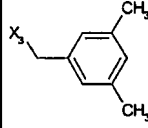
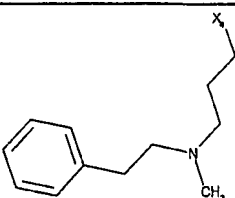
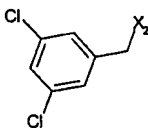
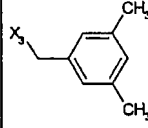
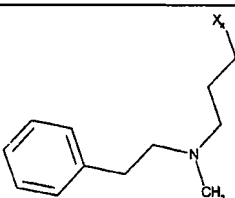
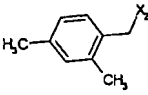
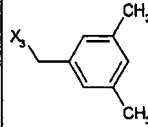
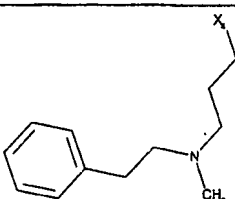
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
64	H				640,4	7,5
65	H				666,4	7,3
66					640,4	9,1
67					572,4	8,6
68					628,5	9,7
69					650,4	9,0
70					586,4	8,9

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
71					622,5	9,1
72					647,5	8,7
73					748,5	9,1
74					650,4	9,0
75					630,4	8,6
76					597,4	8,4
77					606,4	8,9

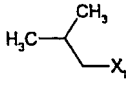
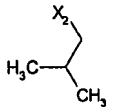
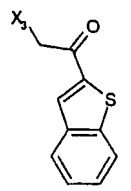
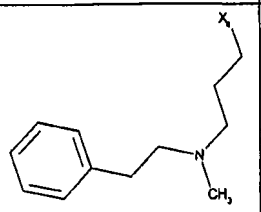
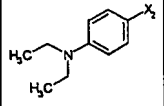
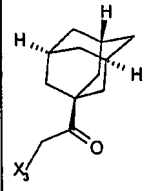
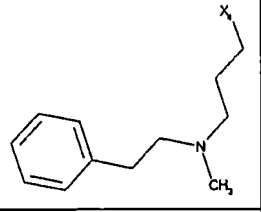
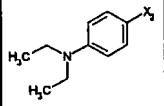
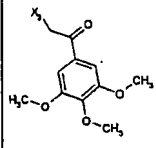
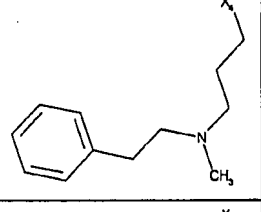
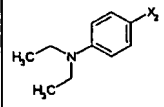
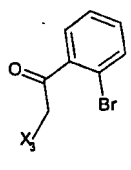
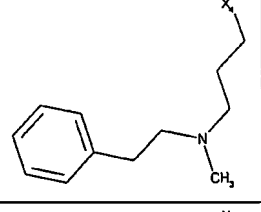
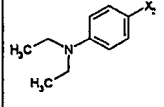
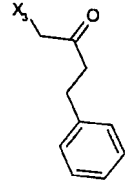
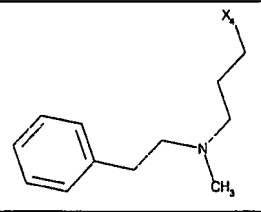
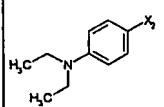
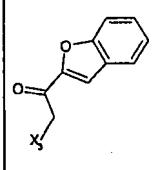
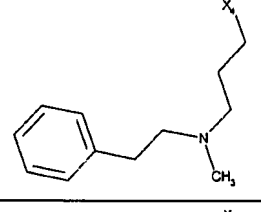
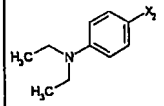
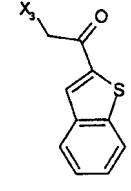
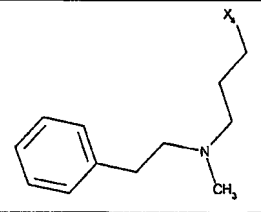
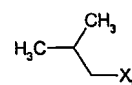
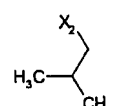
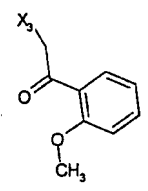
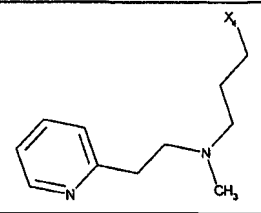
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
78					632,5	8,6
79					605,5	9,0
80					666,5	9,5
81	H				577,3	8,7
82	H				515,4	8,1
83					515,4	8,1
84	H				529,5	8,4
85					557,4	8,0

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
86	H				569,5	8,9
87	H				583,5	9,2
88	H				607,5	8,7
89	H				599,5	9,8
90					628,5	8,4
91					652,5	7,6
92					645,5	9,7
93					660,6	9,9

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
94					603,4	9,1
95	H				621,4	8,7
96	H				583,4	8,7
97					674,5	8,7
98	H				605,5	9,1
99	H				669,4	9,3
100					624,5	7,2
101	H				653,5	9,5

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
102	H				543,5	8,6
103	H				583,5	9,2
104					598,5	7,2
105					702,5	8,0
106					676,5	7,5
107					692,5	9,0
108	H				645,4	9,5
109	H				605,5	9,2

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
110					629,0	9,4
111					668,0	9,8
112					659,0	9,4
113					657,0	10,4
114					689,0	9,3
115					676,8	9,5
116					626,9	9,7
117					638,9	9,5

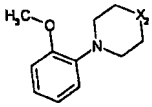
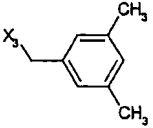
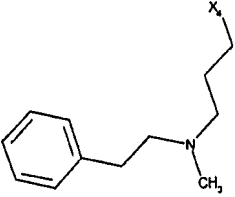
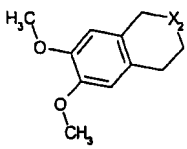
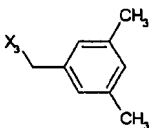
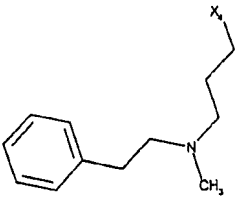
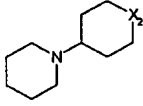
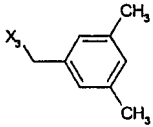
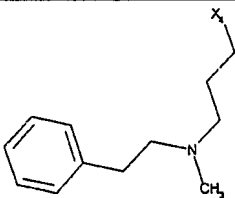
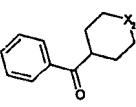
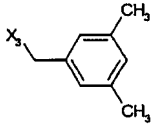
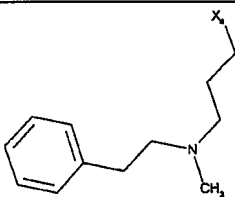
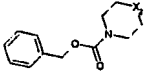
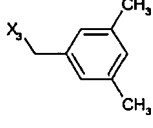
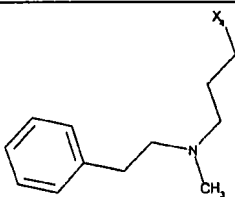
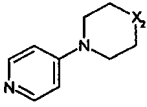
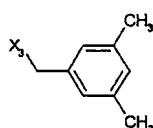
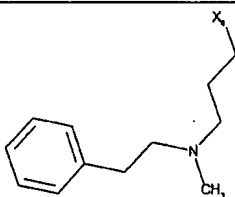
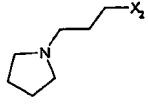
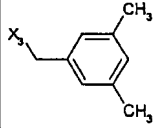
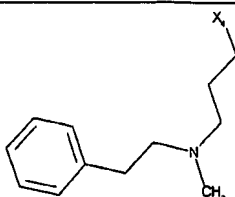
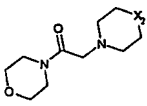
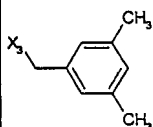
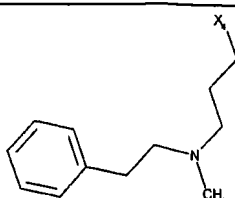
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
118					654,9	9,7
119	H				692,9	8,3
120	H				723,8	7,7
121	H				711,7	7,8
122	H				661,9	7,9
123	H				673,9	7,8
124	H				689,9	8,0
125					629,9	8,9

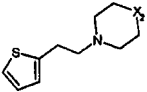
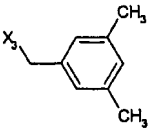
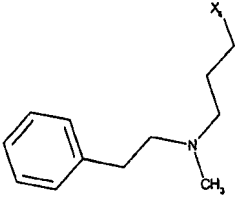
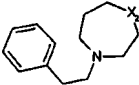
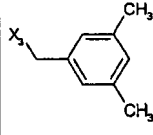
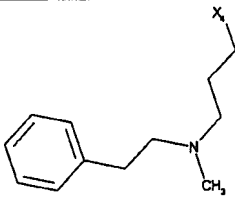
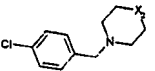
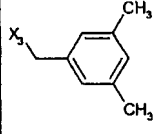
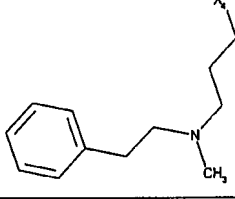
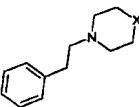
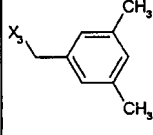
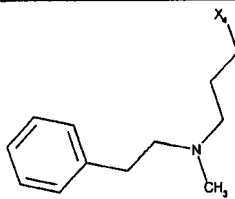
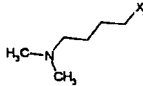
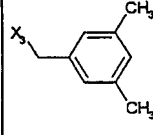
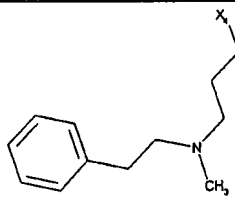
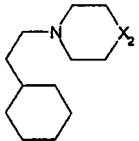
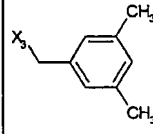
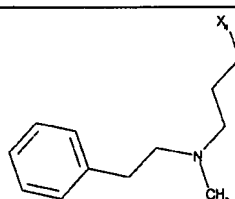
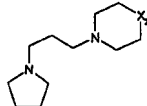
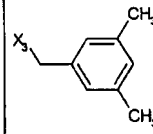
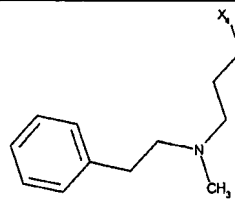
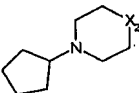
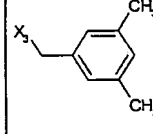
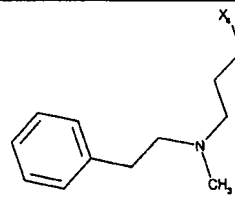


Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
126					669,0	9,3
127					659,9	8,9
128					658,0	9,9
129					690,0	8,8
130					677,8	9,1
131					628,0	9,1
132					640,0	9,1
133					655,9	9,3

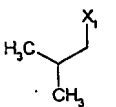
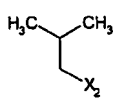
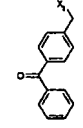
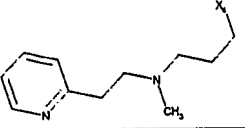
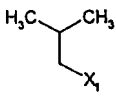
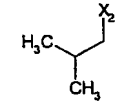
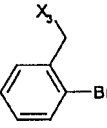
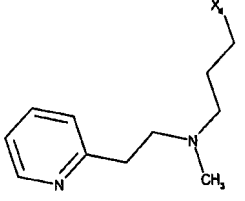
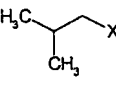
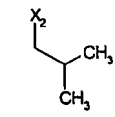
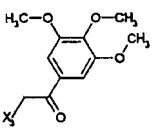
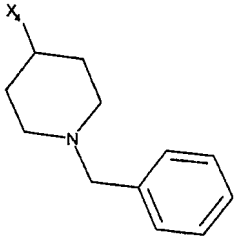
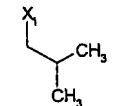
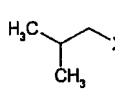
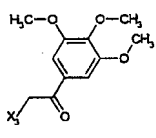
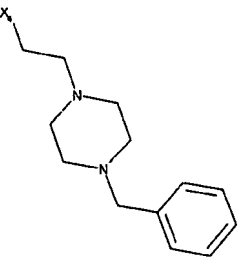
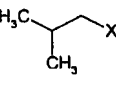
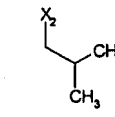
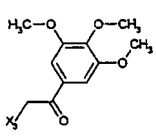
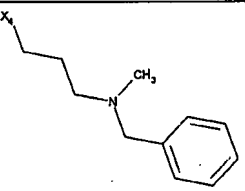
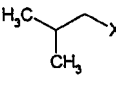
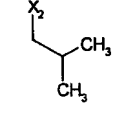
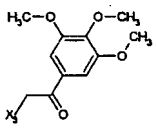
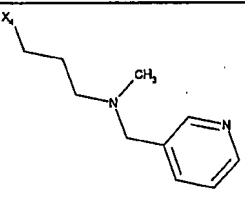
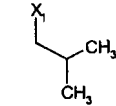
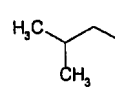
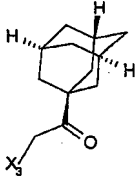
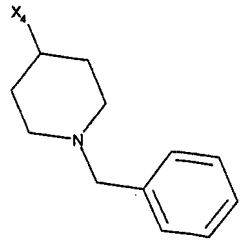
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
134	H				607,0	9,8
135	H				609,0	9,6
136	H				619,0	10,1
137	H				621,0	9,1
138	H				639,0	10,0
139	H				653,0	9,1
140	H				602,0	9,0
141	H				620,0	8,6

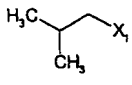
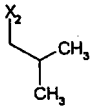
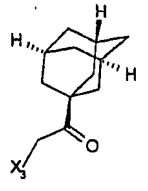
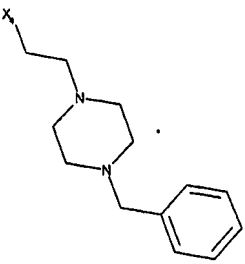
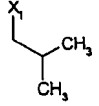
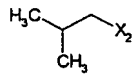
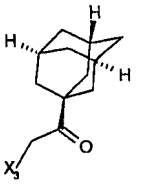
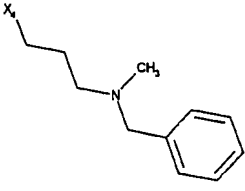
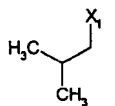
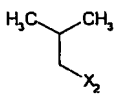
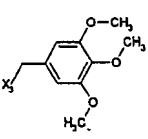
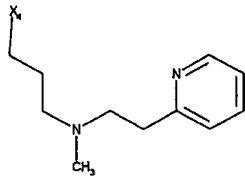
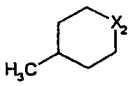
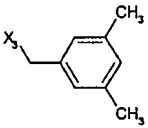
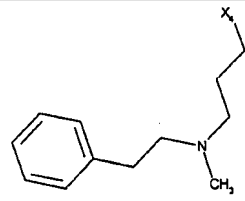
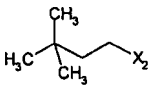
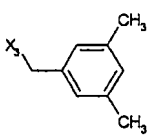
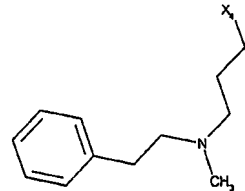
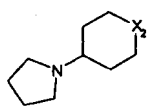
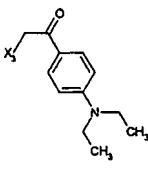
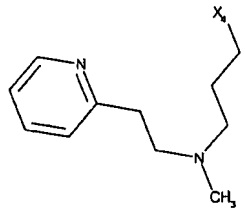
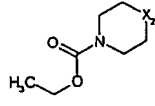
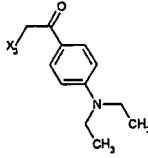
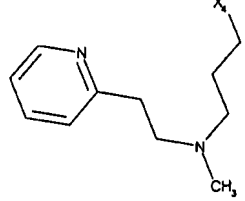
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
142	H				654,9	10,0
143	H				731,9	9,4
144	H				661,1	7,9
145	H				630,0	9,1
146	H				680,0	10,1
147					626,9	9,2
148					653,9	8,8
149	H				660,0	8,0

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
150					662,0	9,2
151					662,9	9,1
152					638,0	7,8
153					658,9	9,3
154					689,9	9,3
155					633,0	7,8
156	H				598,0	7,8
157					683,0	7,8

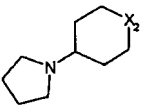
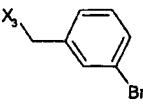
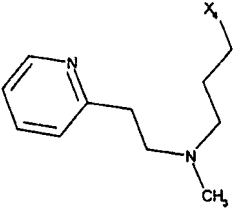
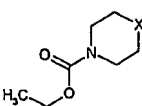
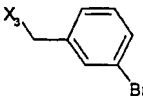
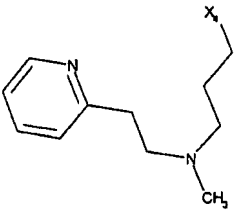
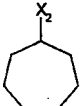
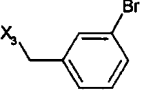
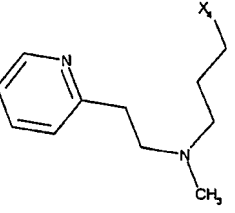
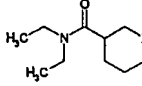
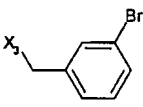
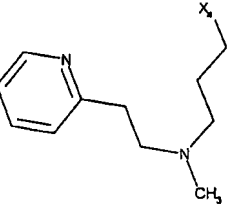
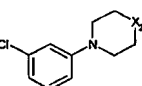
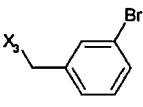
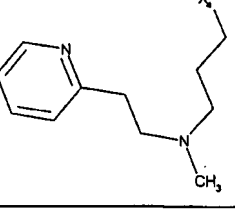
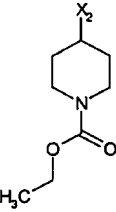
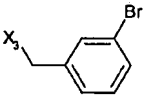
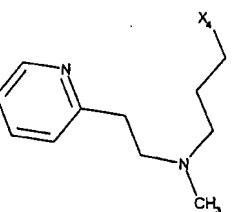
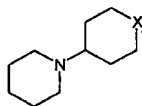
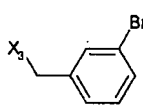
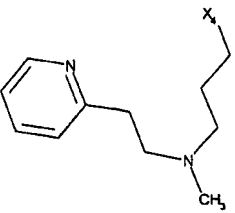
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
158					666,0	8,1
159					674,0	8,2
160					679,9	8,2
161					660,0	8,2
162	H				586,0	7,8
163					666,0	8,4
164					667,0	7,5
165					624,0	7,9

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
166					633,9	8,7
167					725,0	9,5
168					700,9	9,8
169					585,0	9,5
170					674,9	9,7
171					648,8	9,7
172					726,0	9,1
173					701,9	9,4
174					585,9	9,1

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
175					675,9	9,3
176					649,8	9,2
177					687,5	9,3
178					716,5	9,3
179					675,5	9,3
180					676,5	8,8
181					655,5	10,4

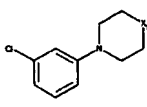
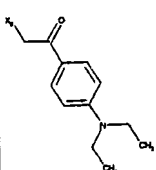
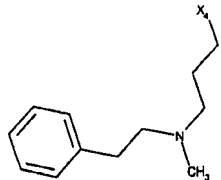
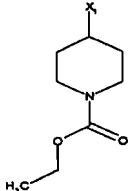
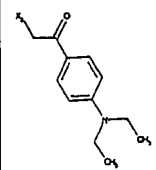
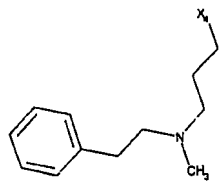
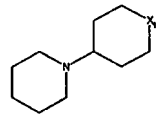
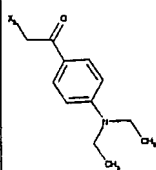
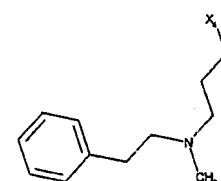
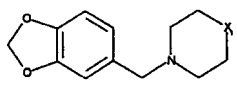
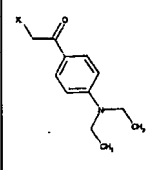
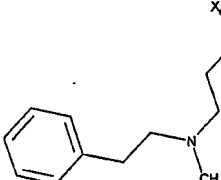
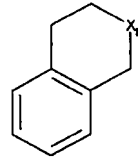
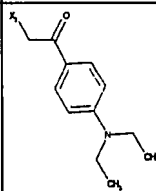
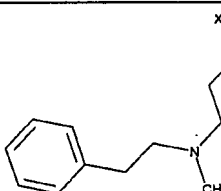
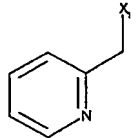
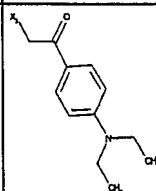
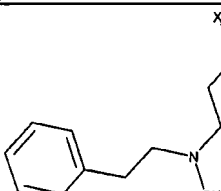
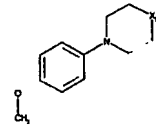
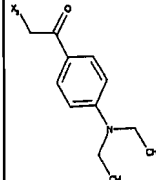
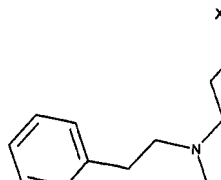
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
182					684,5	10,4
183					643,5	10,4
184					662,5	8,9
185					569,5	9,1
186	H				571,5	9,3
187					696,3	7,8
188					700,3	8,7

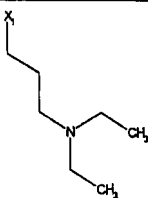
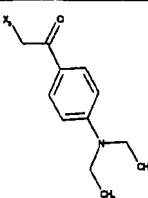
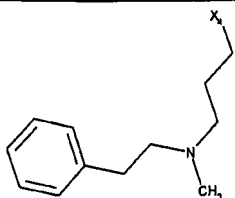
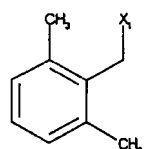
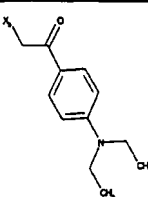
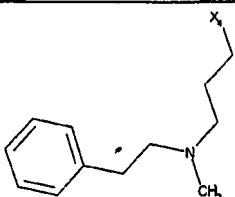
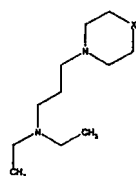
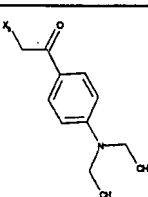
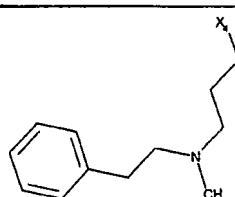
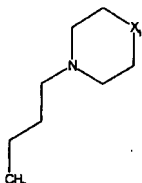
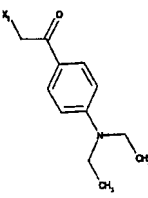
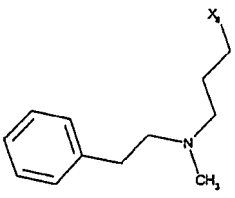
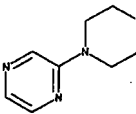
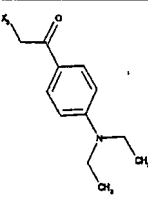
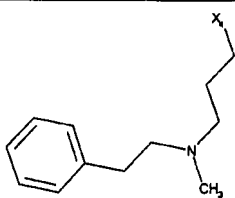
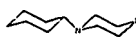
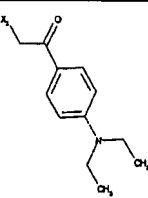
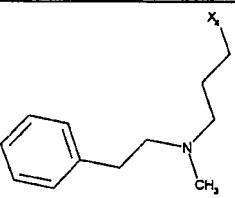
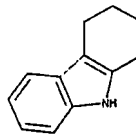
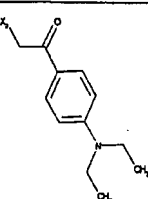
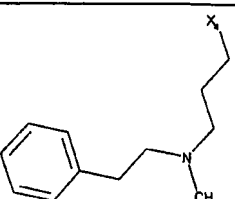


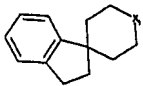
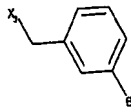
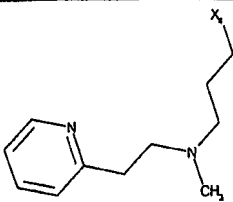
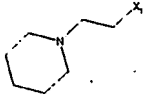
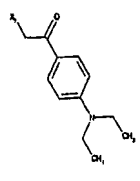
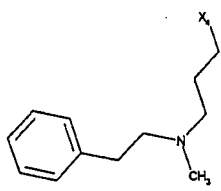
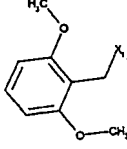
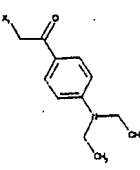
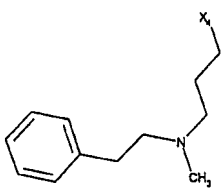
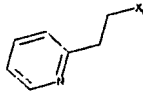
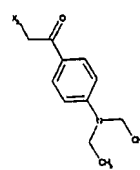
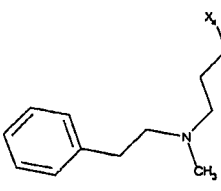
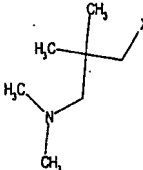
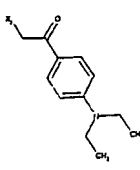
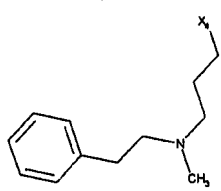
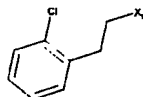
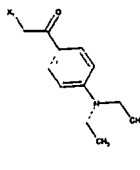
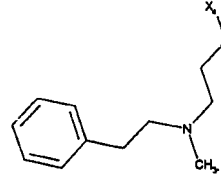
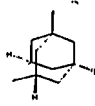
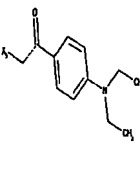
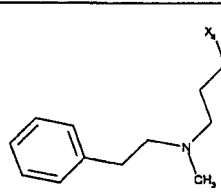
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
189					674,2	7,6
190					679,1	8,4
191	H				634,2	9,5
192					705,2	8,6
193					717,1	9,9
194	H				693,2	8,8
195					689,2	7,8

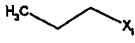
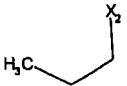
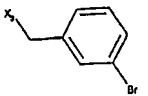
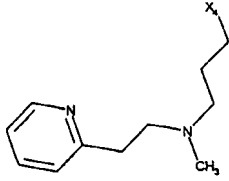
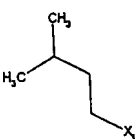
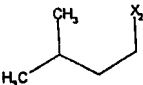
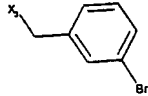
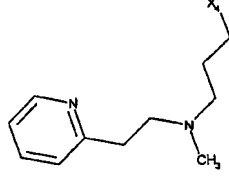
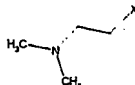
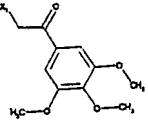
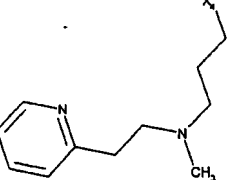
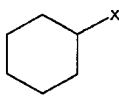
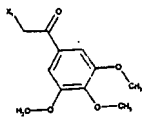
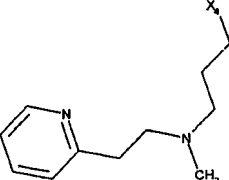
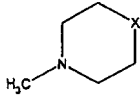
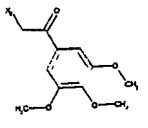
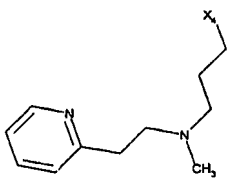
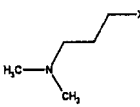
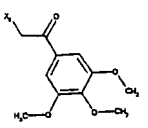
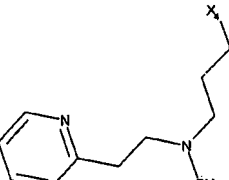
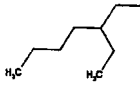
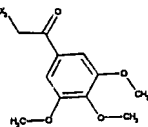
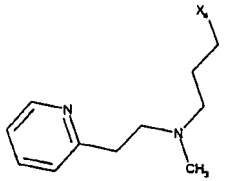
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
196					741,2	8,0
197					654,2	9,4
198					692,4	8,4
199		H			629,1	7,9
200					713,2	9,0
201		H			651,2	7,8

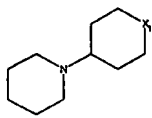
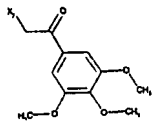
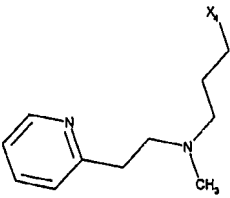
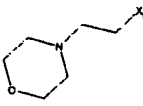
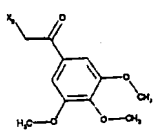
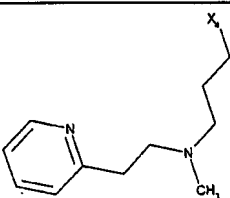
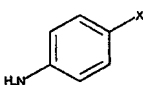
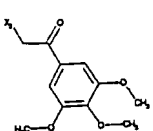
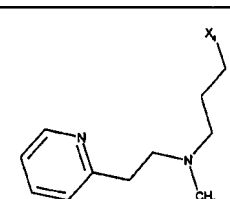
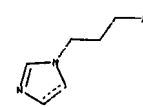
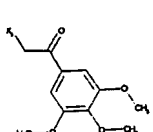
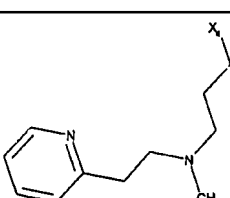
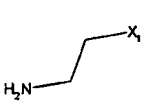
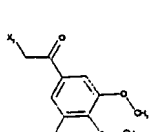
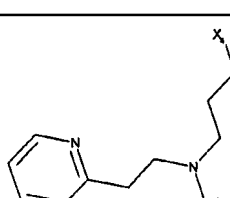
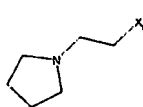
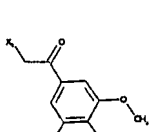
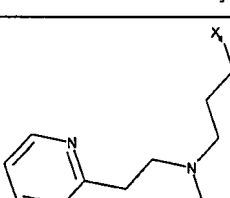
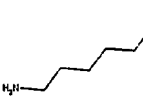
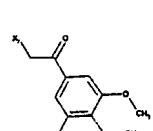
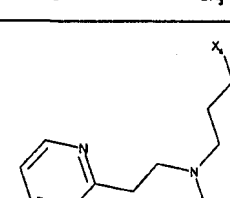
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
202		H			656,2	9,5
203					720,3	7,5
204					663,2	7,9
205					685,2	8,5
206					688,3	8,0
207		H			654,3	10,1
208					725,3	9,3

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
209					737,3	10,4
210		H			713,4	9,4
211					709,4	8,3
212					761,3	8,5
213					674,3	9,9
214		H			649,3	8,5
215					733,3	9,5

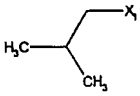
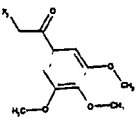
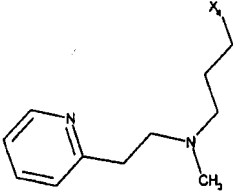
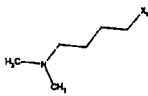
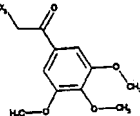
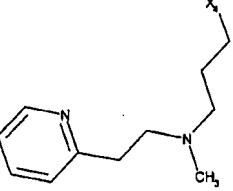
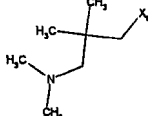
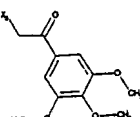
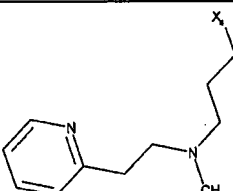
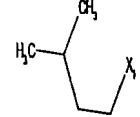
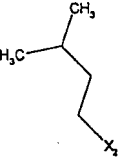
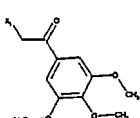
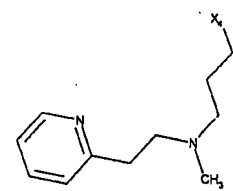
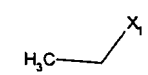
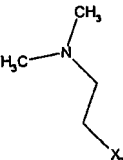
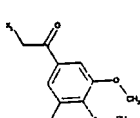
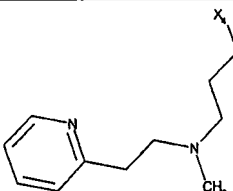
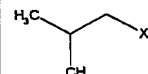
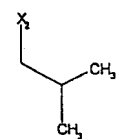
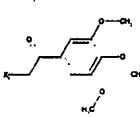
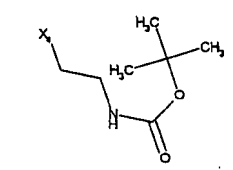
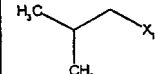
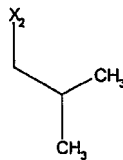
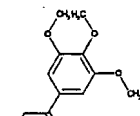
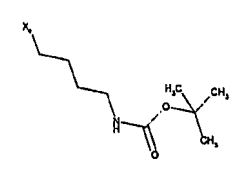
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
216		H			671,3	8,3
217		H			676,3	10,1
218					740,4	7,9
219					683,3	8,4
220					705,3	9,2
221					709,4	8,5
222					713,3	10,0

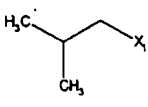
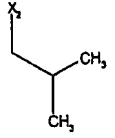
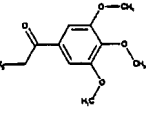
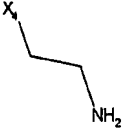
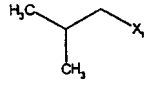
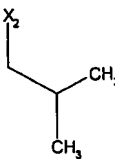
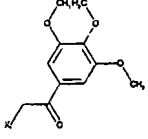
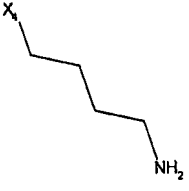
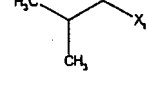
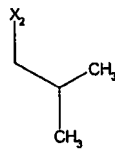
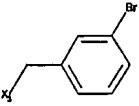
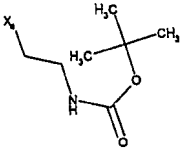
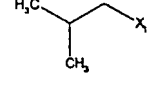
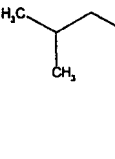
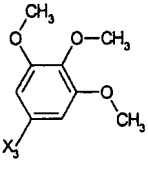
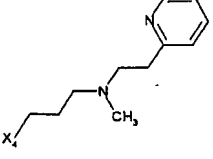
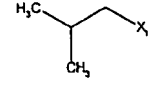
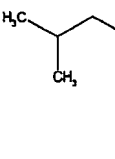
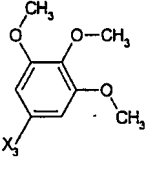
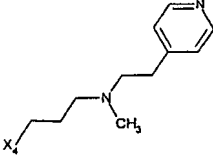
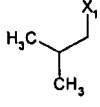
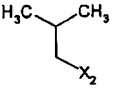
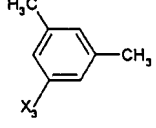
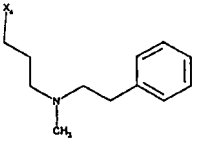
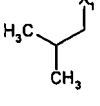
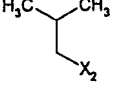
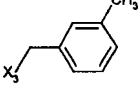
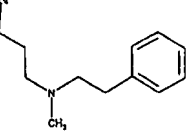
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
223					708,2	10,0
224		H			669,4	8,2
225		H			708,3	9,6
226		H			663,3	8,1
227		H			671,4	8,2
228		H			696,3	9,8
229		H			706,4	10,3

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
230					622,2	9,3
231					678,2	10,4
232		H			649,3	7,3
233		H			660,3	8,5
234					660,4	7,3
235		H			663,4	7,3
236		H			690,5	9,2

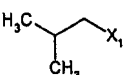
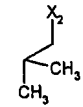
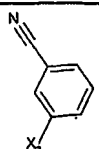
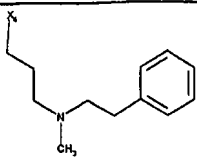
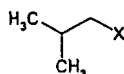
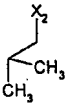
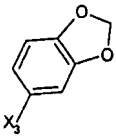
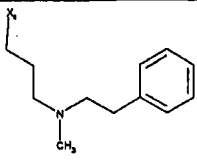
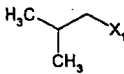
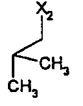
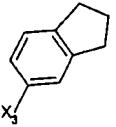
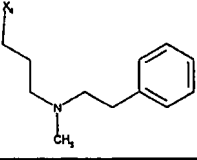
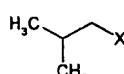
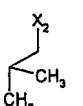
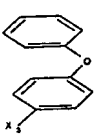
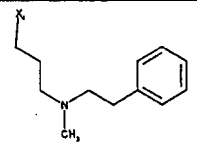
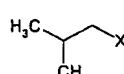
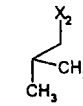
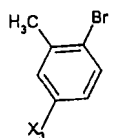
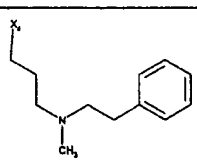
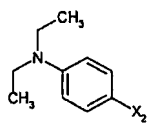
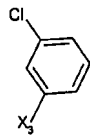
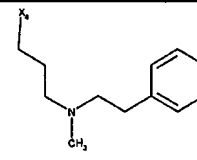
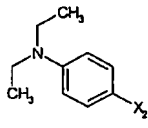
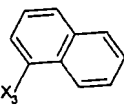
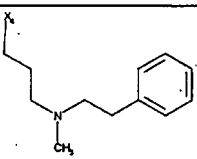
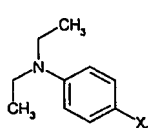
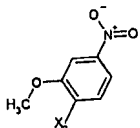
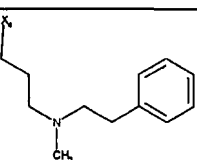
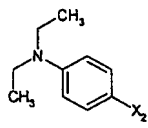
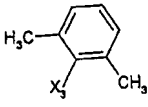
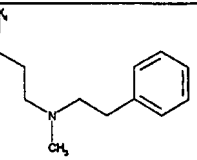
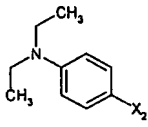
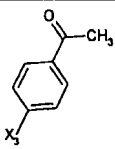
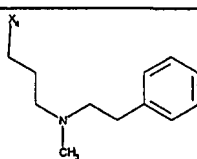
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
237					729,5	7,4
238		H			691,4	7,4
239		H			669,4	7,5
240		H			686,4	7,4
241		H			621,3	7,3
242		H			675,4	7,4
243		H			663,4	7,4



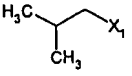

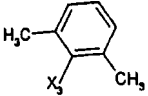
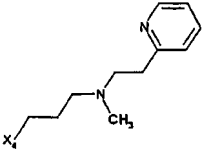
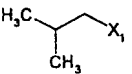

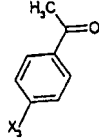
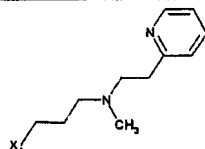
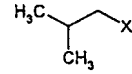

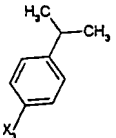
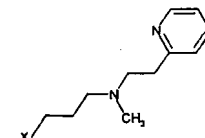
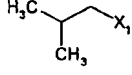

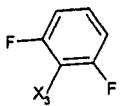
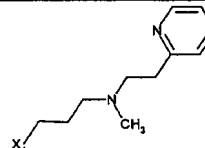
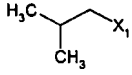

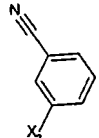
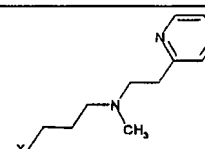
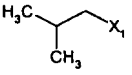

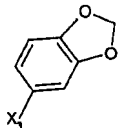
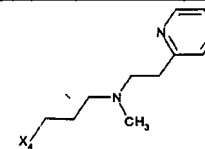
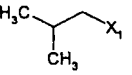

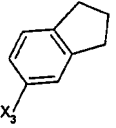
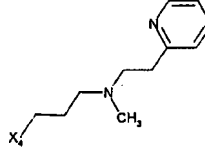
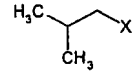

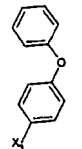
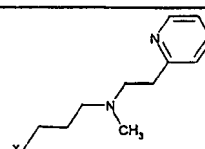
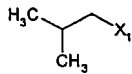

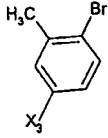
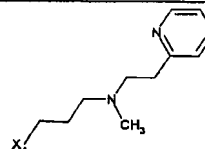
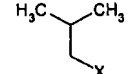

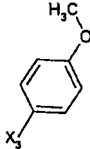
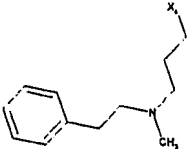
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
244		H			634,4	8,2
245		H			677,4	7,4
246		H			691,4	7,4
247					718,6	9,5
248					677,5	7,4
249					657,4	11,4
250					685,4	11,7

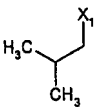
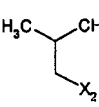
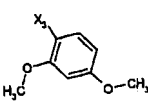
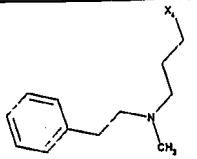
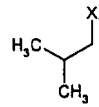
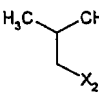
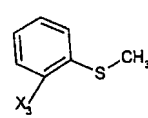
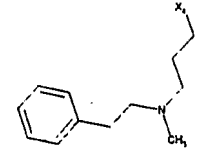
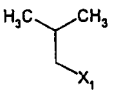
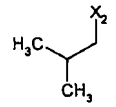
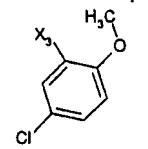
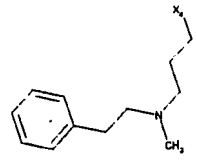
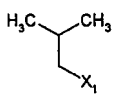
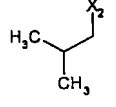
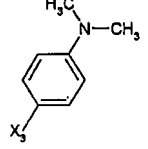
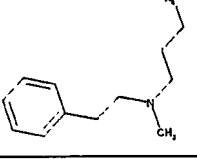
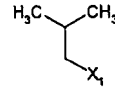
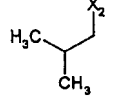
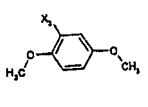
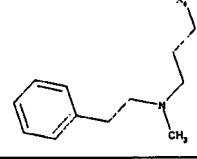
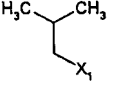
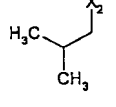
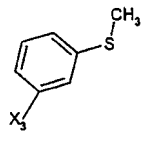
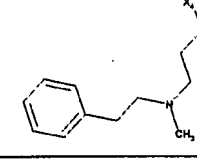
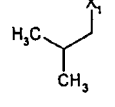
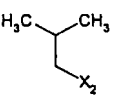
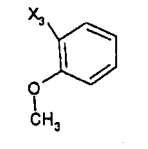
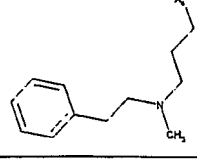
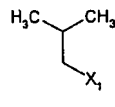
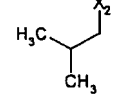
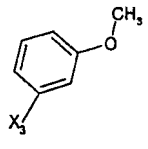
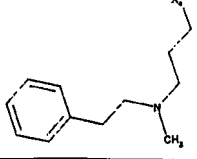
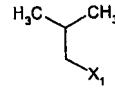
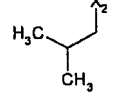
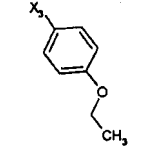
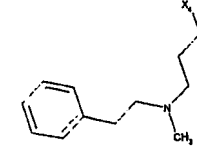
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
251					557,3	8,6
252					585,3	8,8
253					617,2	12,4
254					617,4	7,2
255					617,4	7,1
256					568,4	8,4
257					568,3	7,8

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
258					600,4	7,8
259	H				747,5	6,7
260					601,4	7,4
261					574,4	8,3
262					590,4	8,2
263					615,4	8,6
264					568,5	8,1
265					582,4	8,0
266					582,5	8,5
267					576,4	8,1

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
268					565,4	8,1
269					584,4	8,0
270					580,5	8,3
271					632,4	8,6
272					632,4	8,5
273	H				609,3	7,0
274	H				625,4	7,0
275	H				650,4	7,2
276	H				603,4	6,9
277	H				617,4	6,8

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
278	H				617,4	7,2
279	H				611,4	6,8
280	H				600,4	6,9
281	H				619,3	6,7
282	H				615,4	7,0
283	H				667,4	7,3
284	H				667,3	7,2
285					575,4	7,6
286					591,4	7,5
287					616,4	7,9

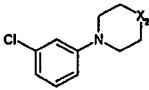
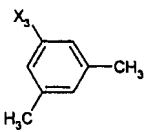
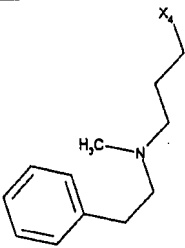
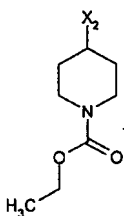
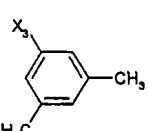
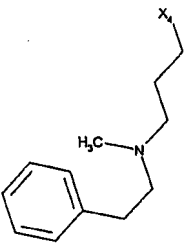
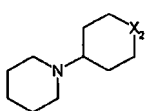
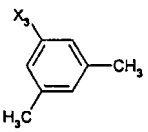
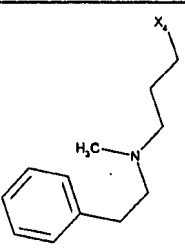
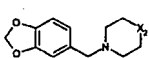
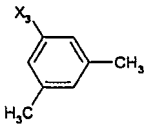
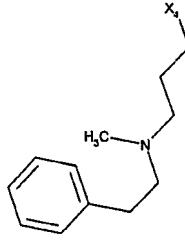
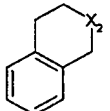
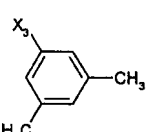
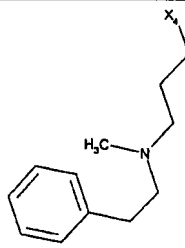
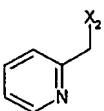
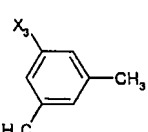
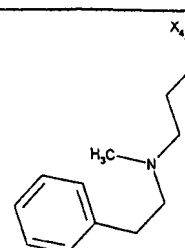
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
288					569,4	7,4
289					583,4	7,4
290					583,4	7,8
291					577,4	7,4
292					566,4	7,5
293					583,3	7,3
294					581,4	7,6
295					633,3	7,9
296					633,2	7,8
297					570,1	7,9

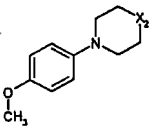
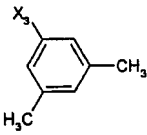
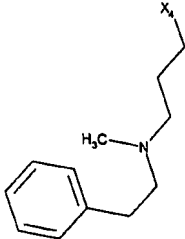
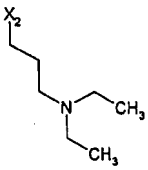
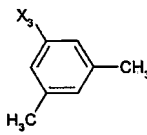
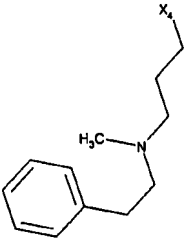
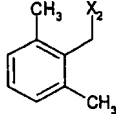
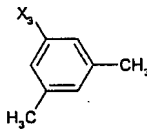
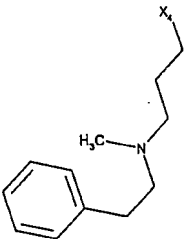
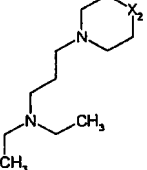
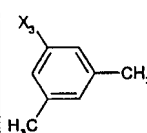
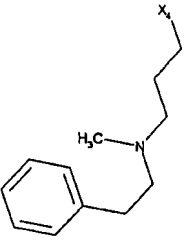
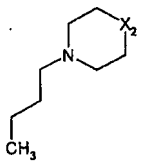
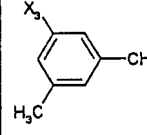
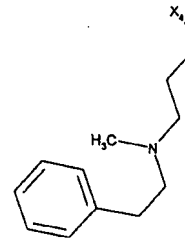
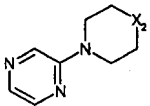
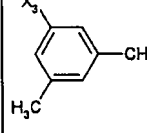
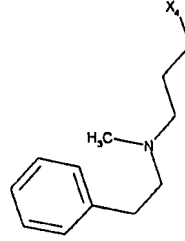
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
298					600,1	7,9
299					586,1	8,0
300					604,1	8,4
301					583,2	7,9
302					600,1	8,0
303					586,1	8,3
304					570,1	7,9
305					570,1	8,1
306					584,1	8,0

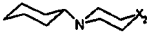
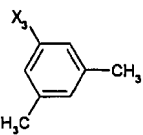
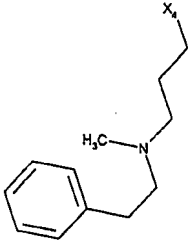
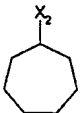
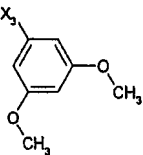
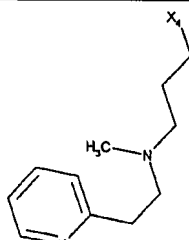
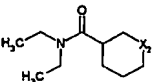
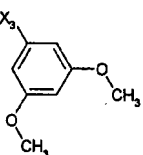
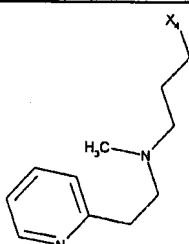
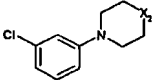
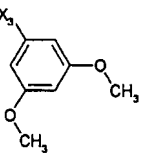
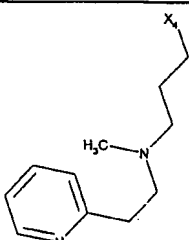
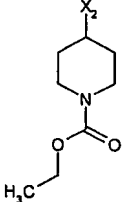
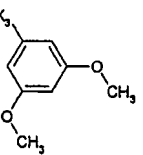
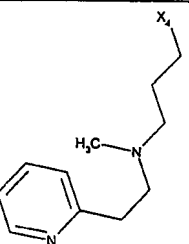
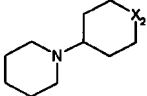
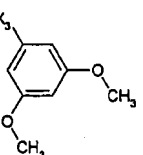
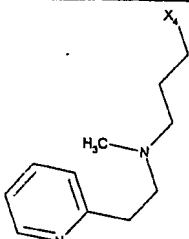
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
307					571,1	7,6
308					601,1	7,6
309					586,9	7,6
310					605,0	8,1
311					584,1	7,6
312					601,1	7,7
313					587,0	7,9
314					571,1	7,6
315					571,1	7,7



Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
316					585,1	7,7
317	H				540,4	8,1
318					593,2	7,4
319					597,2	7,9
320					626,2	8,7
321					528,2	8,0
322	H				552,2	8,6
323					623,3	8,1

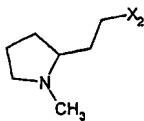
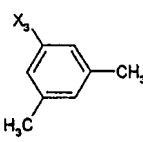
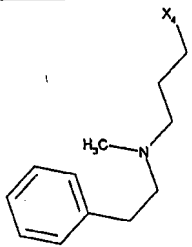
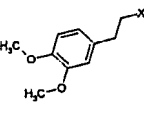
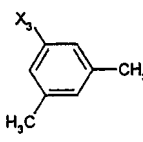
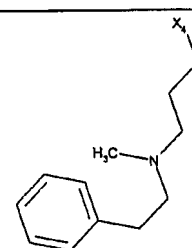
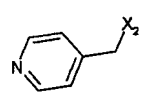
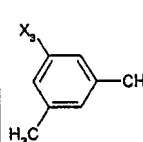
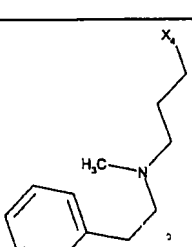
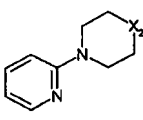
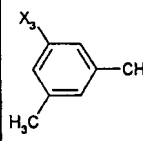
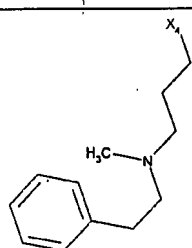
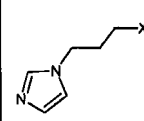
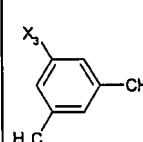
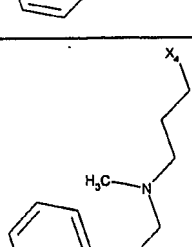
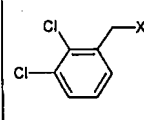
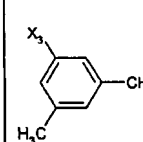
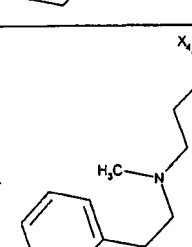
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
324					635,2	8,8
325	H				611,2	8,2
326					607,0	7,6
327					659,2	7,8
328					572,2	8,5
329	H				547,2	7,7

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
330					631,2	8,4
331	H				569,2	7,6
332	H				574,2	8,6
333					638,3	7,4
334					581,3	7,7
335					603,2	8,0

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
336					607,3	7,7
337	H				585,2	8,2
338					656,3	7,2
339					668,2	8,4
340	H				644,2	7,8
341					640,3	7,2

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
342					692,2	7,5
343					605,2	8,1
344	H				580,2	7,3
345					664,2	8,0
346	H				602,3	7,2
347	H				607,2	8,2

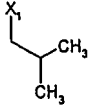
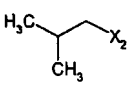
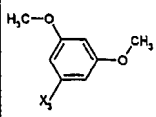
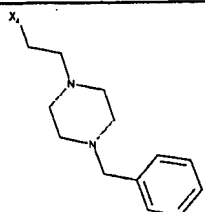
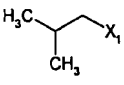
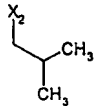
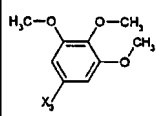
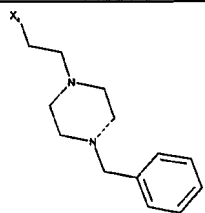
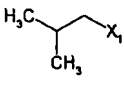
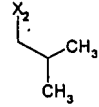
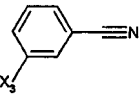
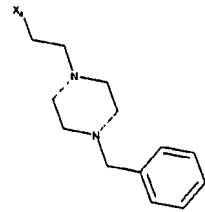
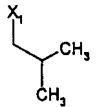
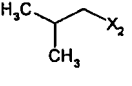
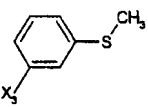
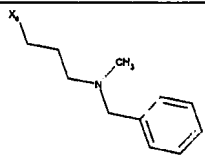
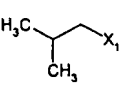
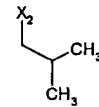
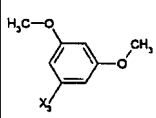
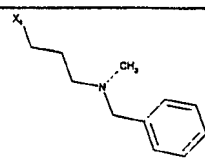
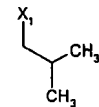
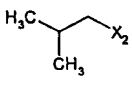
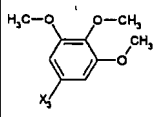
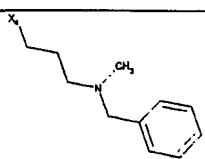
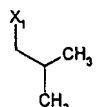
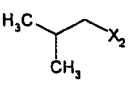
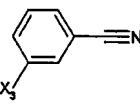
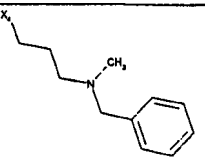
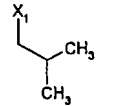
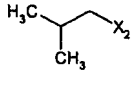
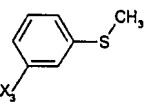
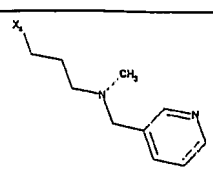
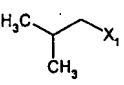
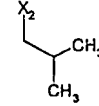
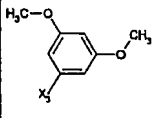
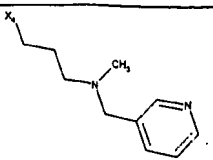
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
348					671,3	7,1
349					614,3	7,3
350					636,2	7,6
351					640,3	7,4
352					538,2	8,2
353	H				555,3	7,5

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
354	H				567,3	7,4
355	H				620,3	8,1
356	H				547,3	7,4
357					602,3	7,5
358	H				564,3	7,4
359	H				614,2	8,5

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
360	H				619,3	8,1
361					689,3	7,6
362					652,3	7,5
363	H				648,3	7,3
364	H				614,3	7,3
365	H				599,2	7,8
366	H				605,3	8,0
367					670,4	8,1

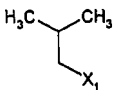
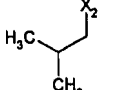
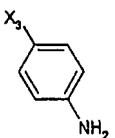
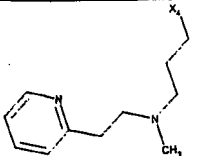
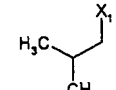
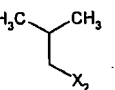
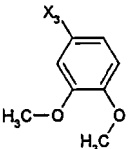
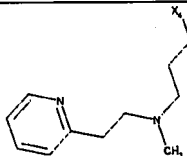
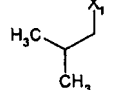
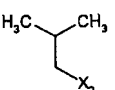
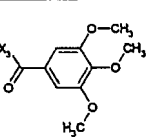
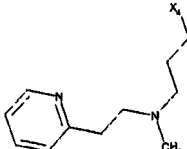
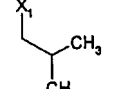
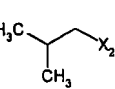
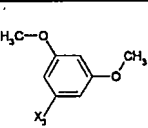
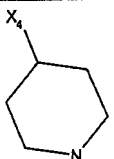
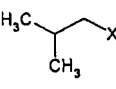
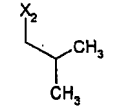
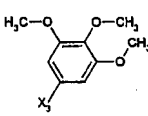
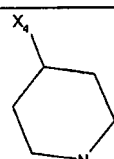
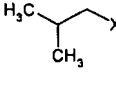
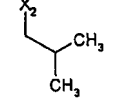
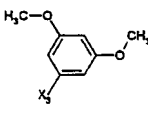
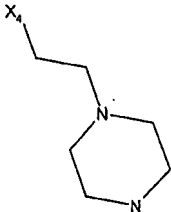
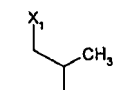
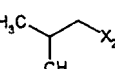
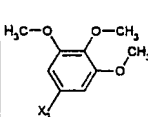
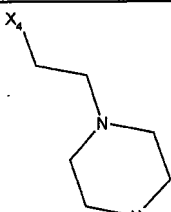
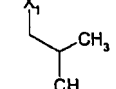
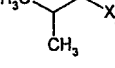
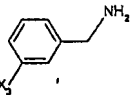
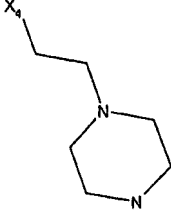


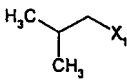
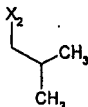
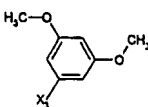
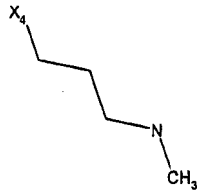
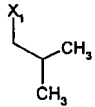
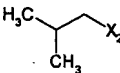
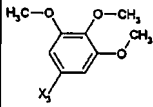
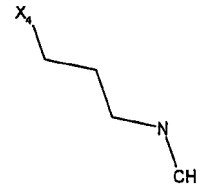
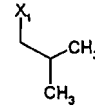
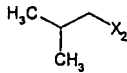
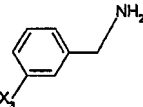
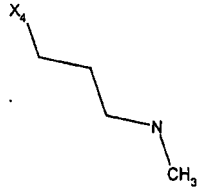
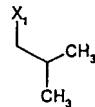
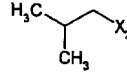
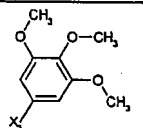
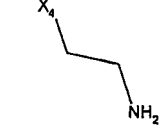
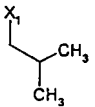
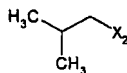
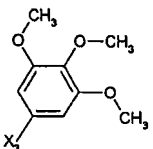
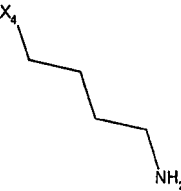
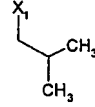
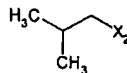
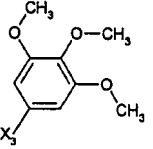
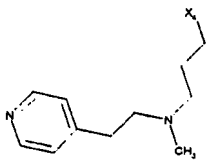
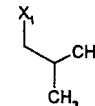
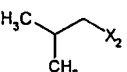
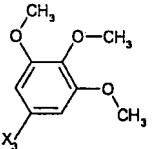
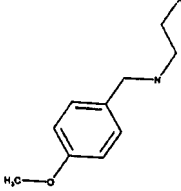
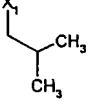
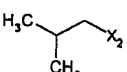
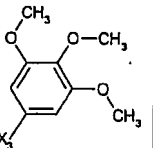
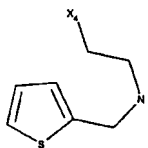
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
368					645,5	8,0
369					629,5	8,0
370					631,3	7,9
371					584,5	8,5
372					598,5	8,4
373					628,5	8,2
374					563,5	8,7
375					613,5	8,3

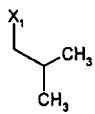
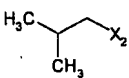
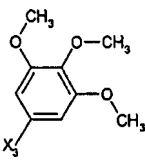
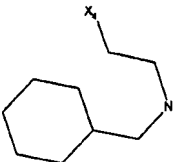
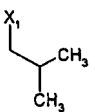
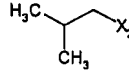
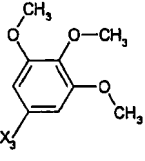
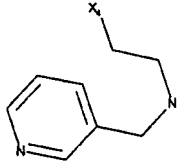
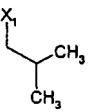
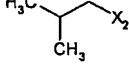
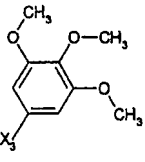
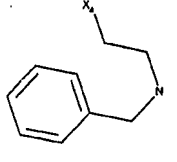
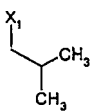
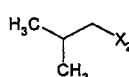
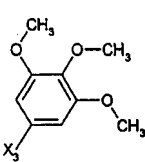
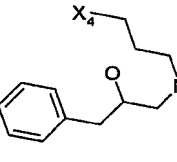
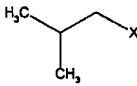
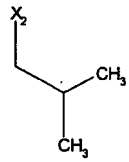
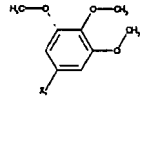
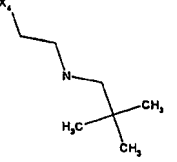
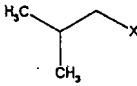
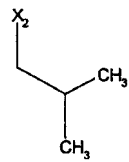
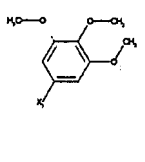
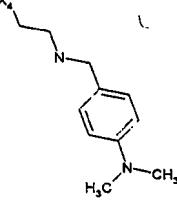
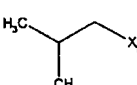
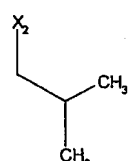
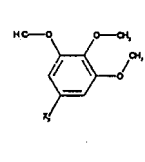
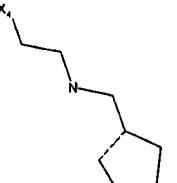
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
376					627,6	8,3
377					657,6	8,1
378					592,5	8,4
379					572,5	8,4
380					586,5	8,3
381					616,5	8,1
382					551,5	8,6
383					573,4	8,0
384					587,5	8,0

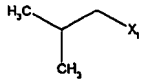
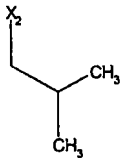
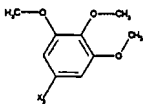
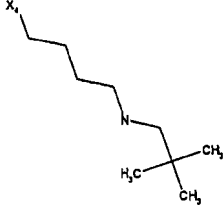
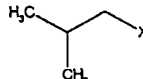
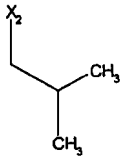
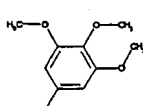
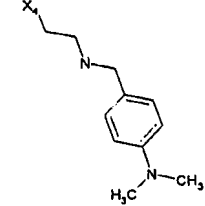
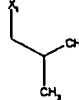
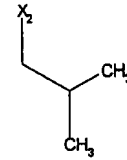
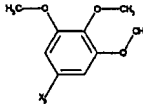
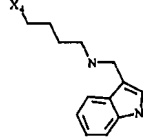
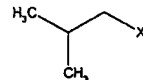
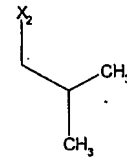
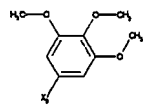
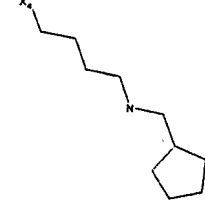
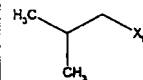
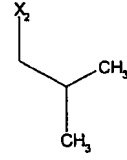
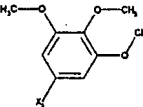
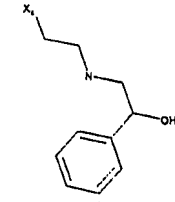
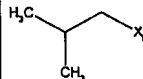
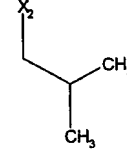
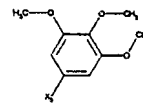
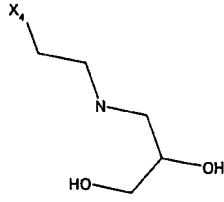
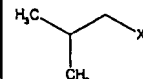
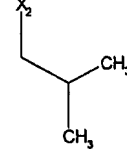
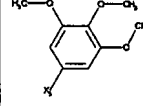
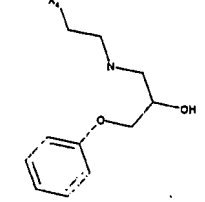
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
385					617,5	7,8
386					552,5	8,1
387					587,5	8,1
388					601,5	8,0
389					631,5	7,9
390					566,5	8,2
391					599,4	8,9
392					626,4	9,3
393					598,3	9,0
394					635,5	8,1

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
395					599,4	7,9
396					635,4	8,0
397					603,4	8,9
398					603,4	9,3
399					603,4	9,3
400					614,4	9,1
401					583,5	8,9
402					583,5	9,1
403					583,5	9,1
404					569,4	8,9

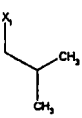
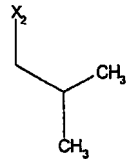
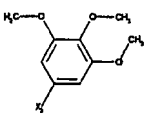
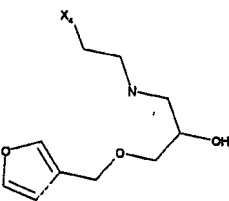
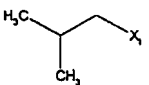
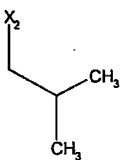
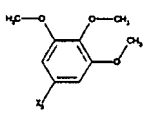
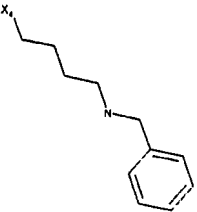
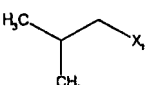
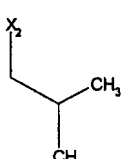
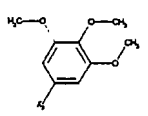
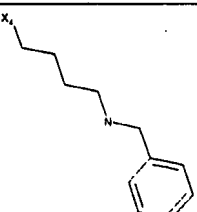
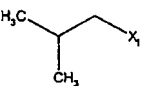
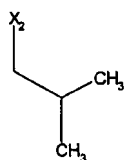
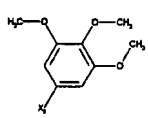
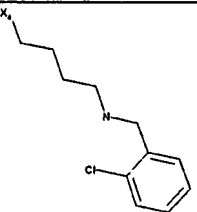
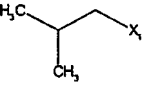
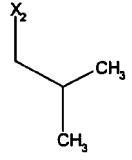
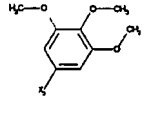
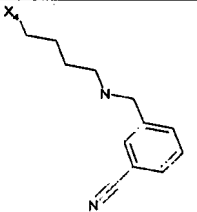
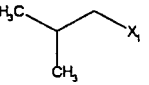
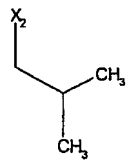
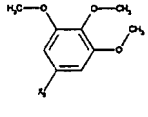
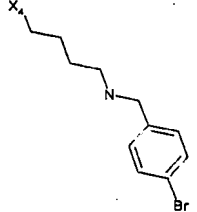
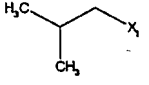
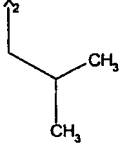
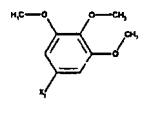
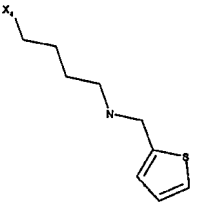
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
405					556,4	7,6
406					601,4	7,8
407					659,5	8,8
408					508,4	7,9
409					538,4	7,8
410					537,4	7,9
411					567,4	7,8
412					506,4	7,3

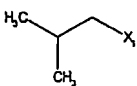
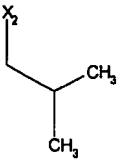
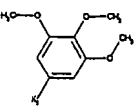
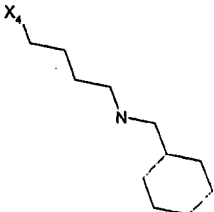
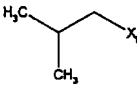
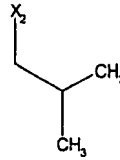
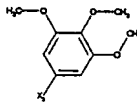
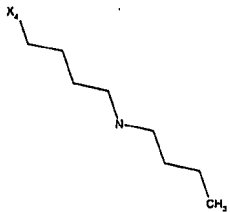
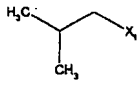
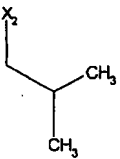
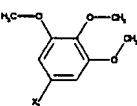
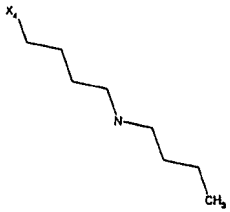
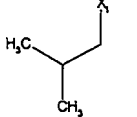
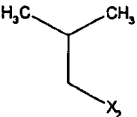
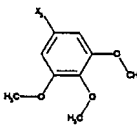
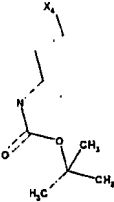
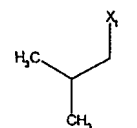
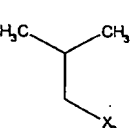
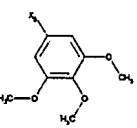

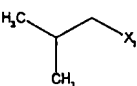
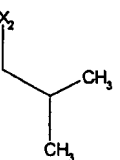
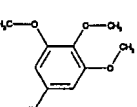
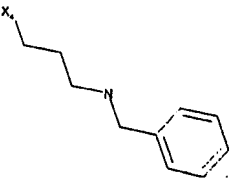
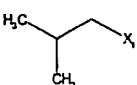
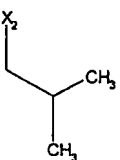
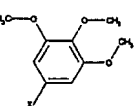
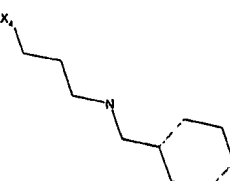
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
413					496,4	7,9
414					526,4	7,8
415					465,4	7,3
416					498,3	7,7
417					526,3	7,8
418					631,4	7,5
419					618,5	8,2
420					594,4	8,1

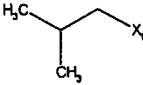
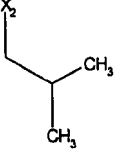
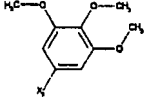
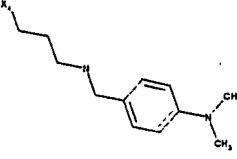
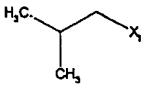
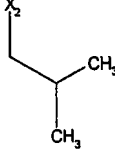
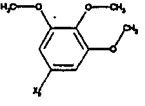
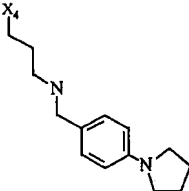
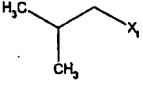
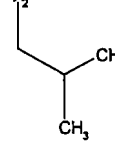
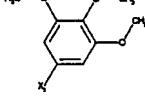
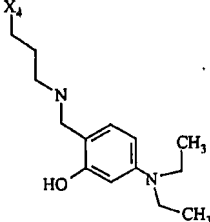
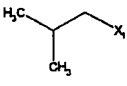
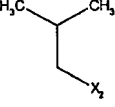
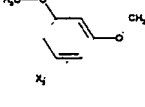
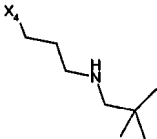
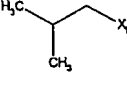
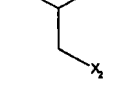
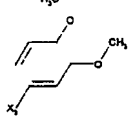
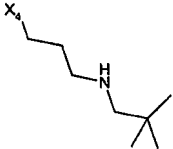
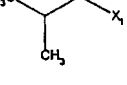
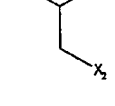
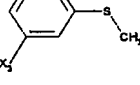
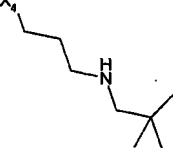
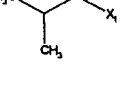
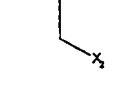
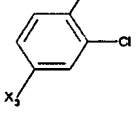
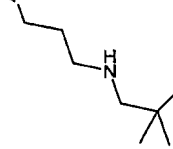
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
421					594,5	8,3
422					589,4	7,8
423					588,4	8,2
424					632,4	8,2
425					568,4	8,1
426					631,5	8,2
427					580,5	8,2

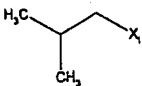
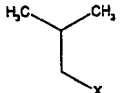
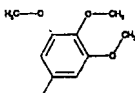
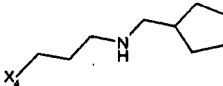
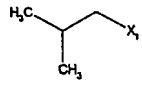
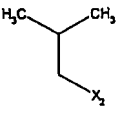
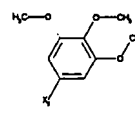
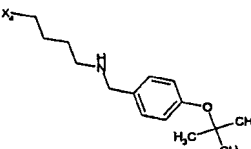
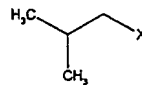
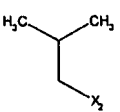
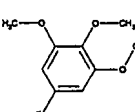
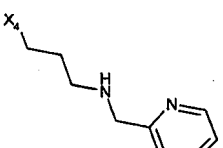
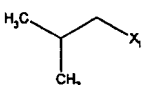
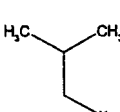
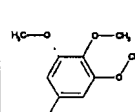
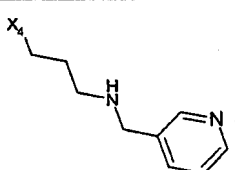
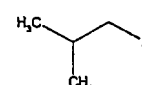
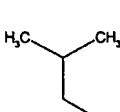
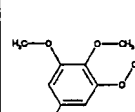
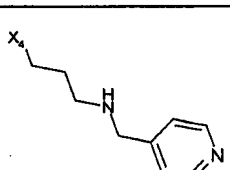
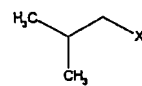
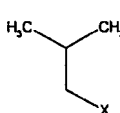
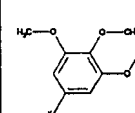
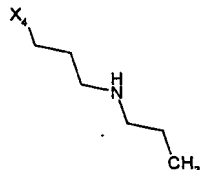
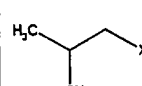
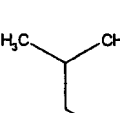
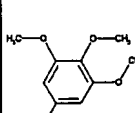
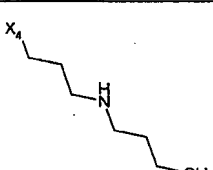
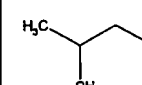
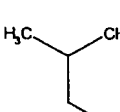
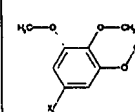
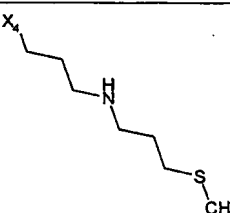
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
428					596,5	8,0
429					659,6	8,1
430					655,5	8,1
431					608,6	8,1
432					618,5	8,1
433					572,4	7,7
434					648,5	8,3

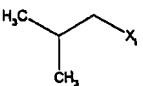
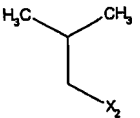
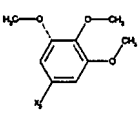
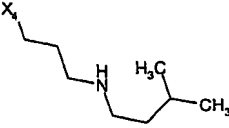
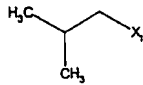
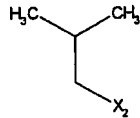
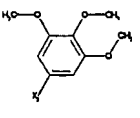
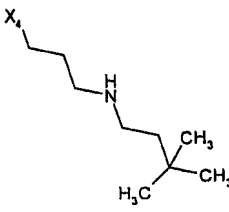
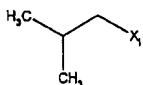
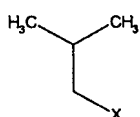
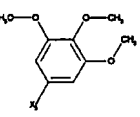
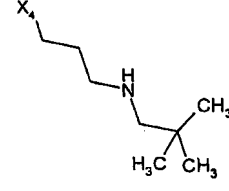
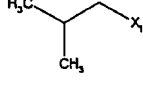
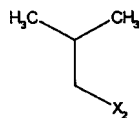
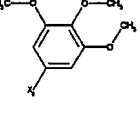
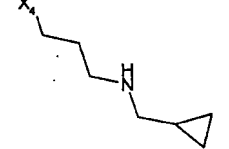
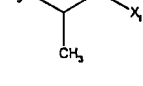
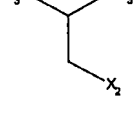
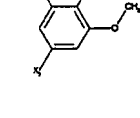
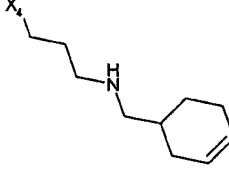
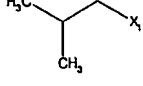
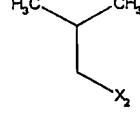
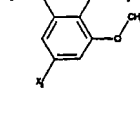
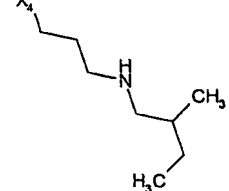
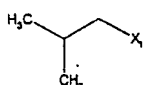
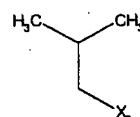
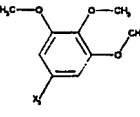
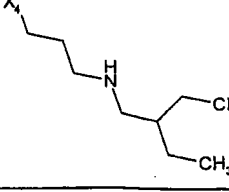
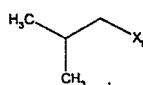
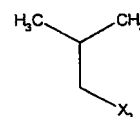
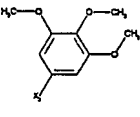
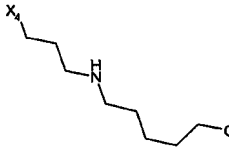


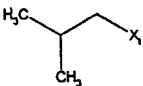
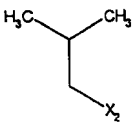
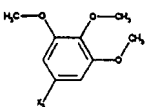
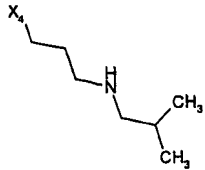
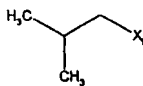
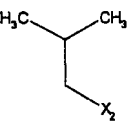
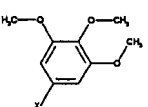
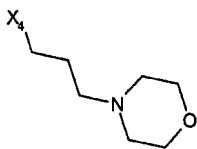
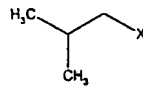
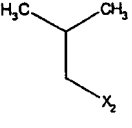
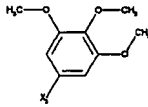
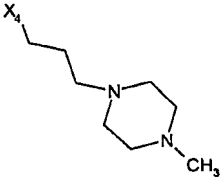
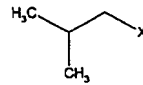
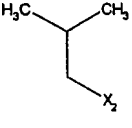
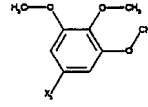
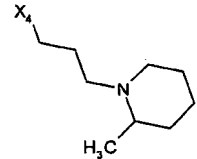
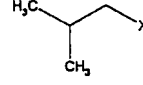
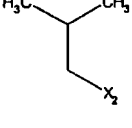
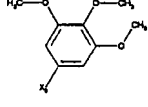
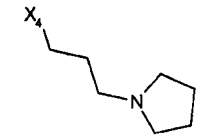
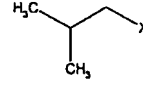
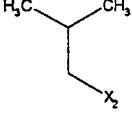
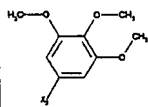
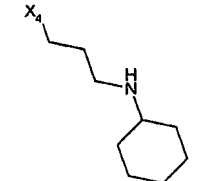
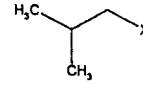
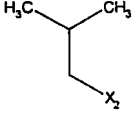
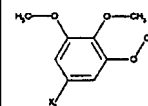
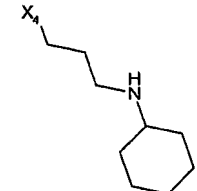
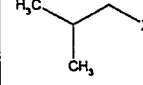
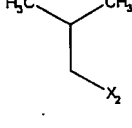
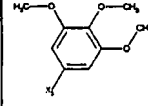
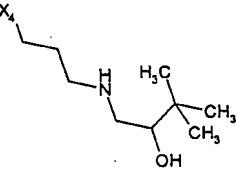
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
435					652,5	8,1
436					616,4	8,0
437					644,4	8,2
438					650,4	8,1
439					641,4	8,0
440					694,3	8,2
441					622,3	8,0

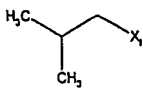
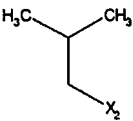
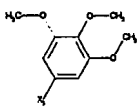
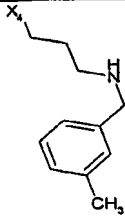
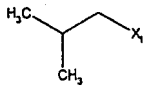
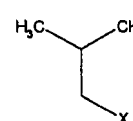
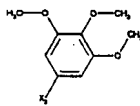
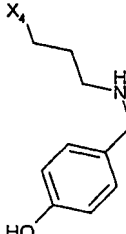
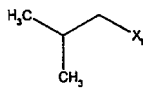
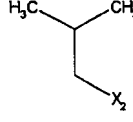
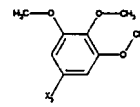
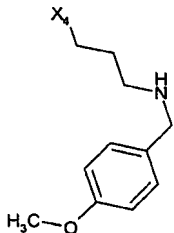
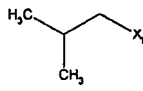
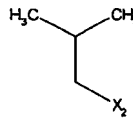
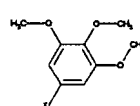
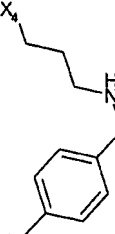
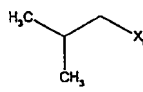
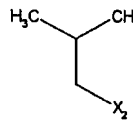
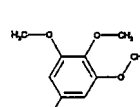
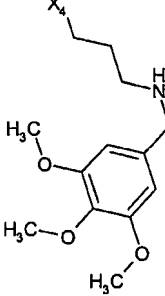
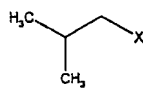
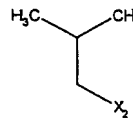
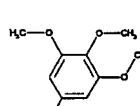
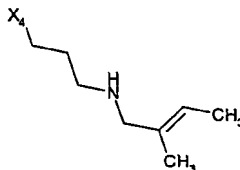
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
442					622,5	8,2
443					582,4	8,0
444					624,4	8,3
445					612,4	9,2
446					512,2	7,7
447					602,4	8,0
448					608,4	8,1

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
449					645,4	8,0
450					671,5	8,3
451					687,5	8,3
452					552,3	8,3
453					552,3	8,0
454					538,3	8,4
455					560,2	9,1

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
456					594,4	8,1
457					674,5	8,4
458					603,4	7,9
459					603,4	7,8
460					603,4	7,7
461					554,4	7,9
462					568,4	8,0
463					600,3	8,0

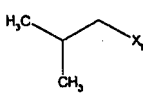
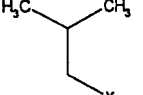
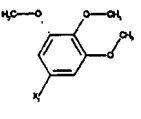

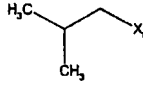
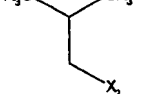
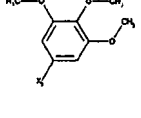
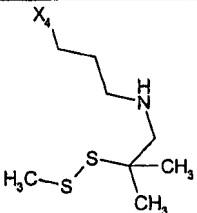
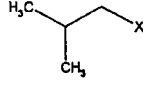
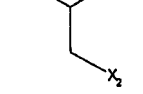
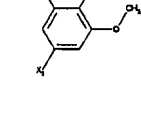
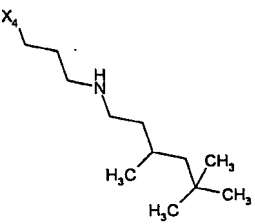
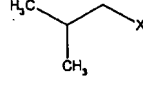
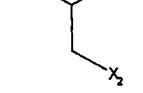
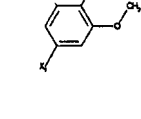
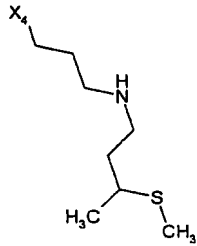
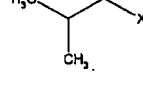
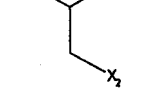
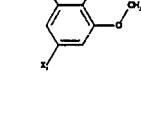
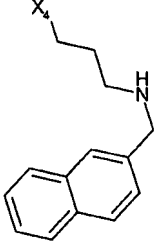
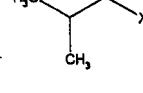
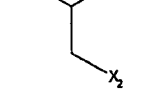
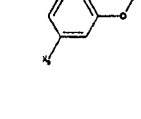
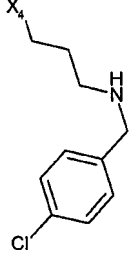
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
464					582,4	8,1
465					596,4	8,2
466					582,4	8,1
467					566,3	7,9
468					606,4	8,2
469					582,4	8,1
470					596,4	8,2
471					0,0	0,0

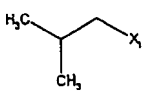
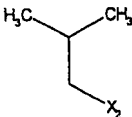
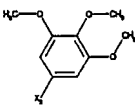
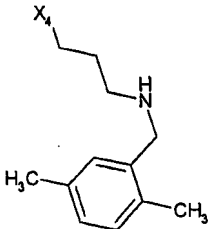
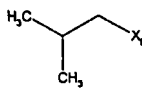
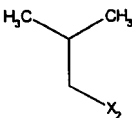
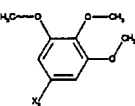
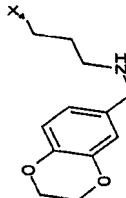
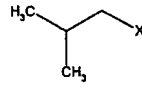
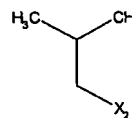
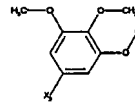
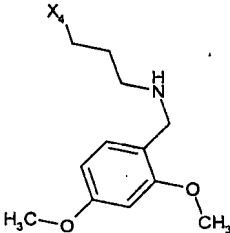
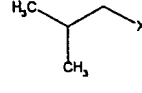
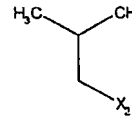
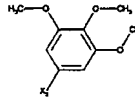
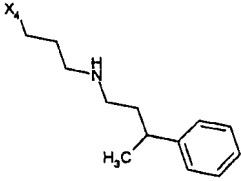
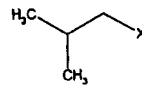
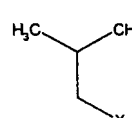
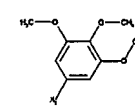
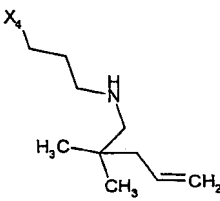
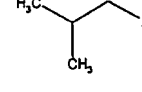
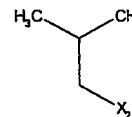
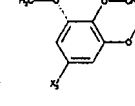
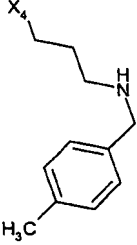
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
472					568,4	8,0
473					582,3	7,8
474					595,4	7,8
475					594,4	7,9
476					566,3	7,8
477					580,3	7,9
478					594,4	8,1
479					612,4	8,0

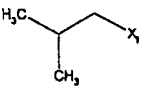
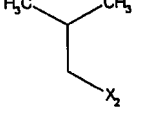
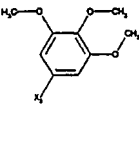
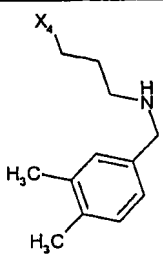
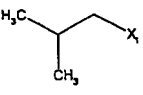
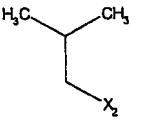
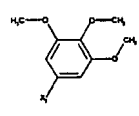
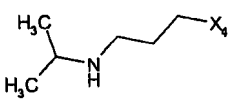
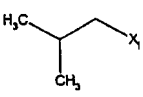
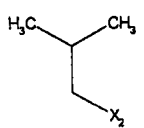
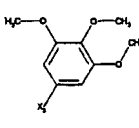
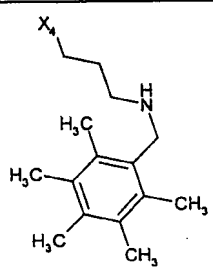
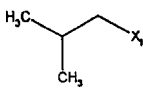
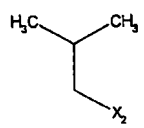
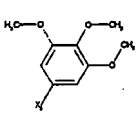
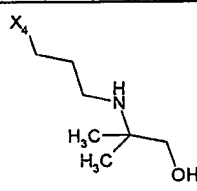
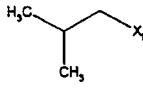
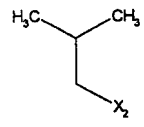
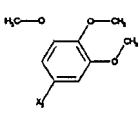
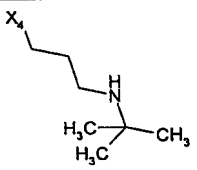
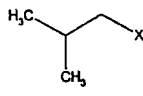
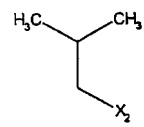
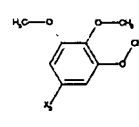
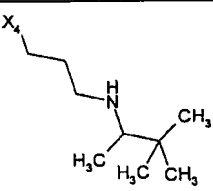
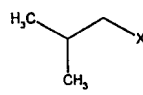
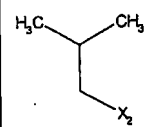
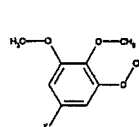
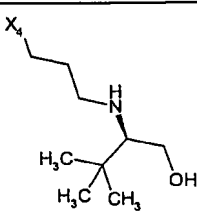
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
480					616,4	8,2
481					618,4	7,9
482					632,4	8,1
483					680,3	8,3
484					692,4	8,1
485					580,3	8,1

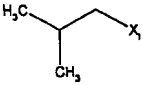
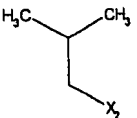
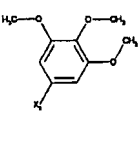
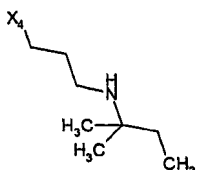
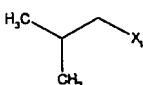
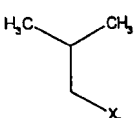
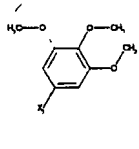
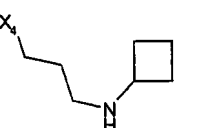
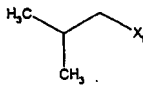
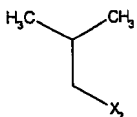
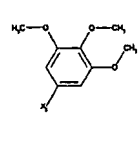
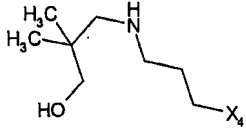
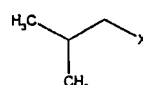
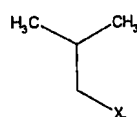
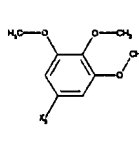
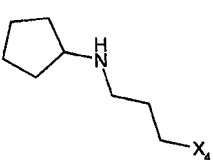
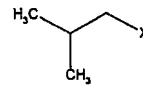
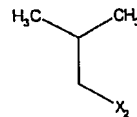
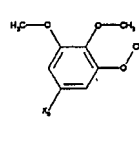
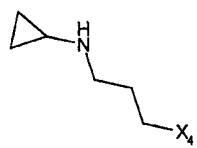
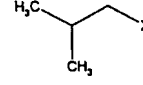
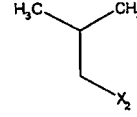
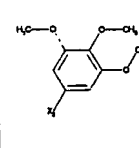
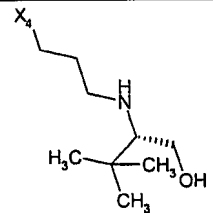
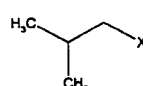
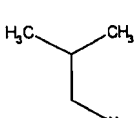
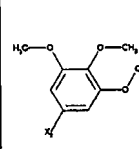
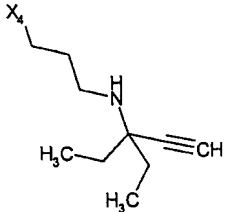
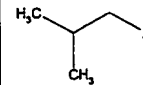
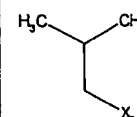
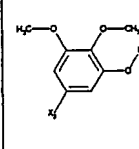
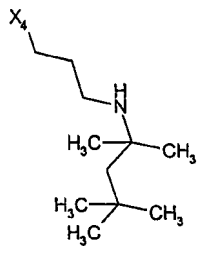
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
486					646,4	8,1
487					662,4	8,0
488					658,5	8,5
489					659,4	7,9
490					627,4	8,1
491					638,4	8,0

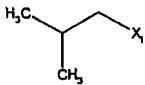
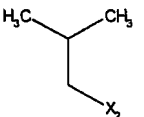
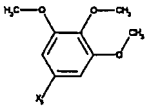
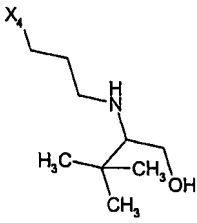
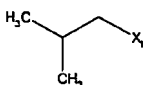
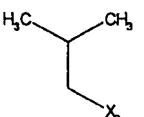
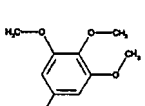
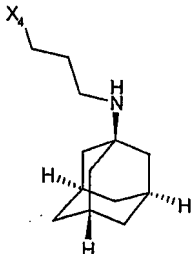
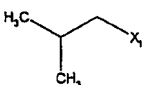
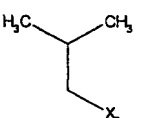
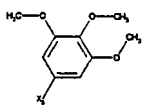
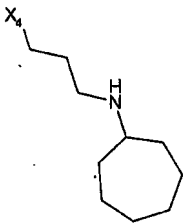
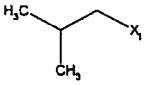
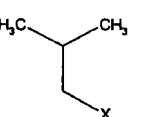
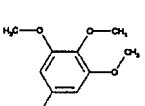
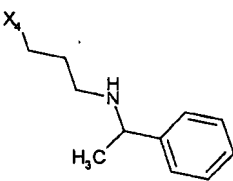
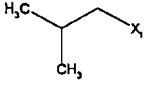
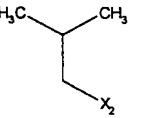
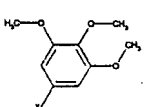
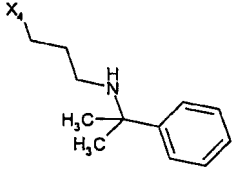
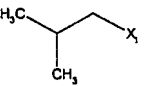
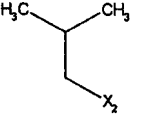
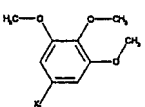
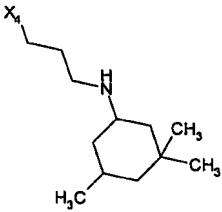
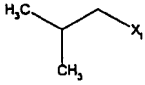
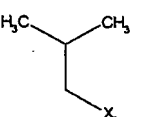
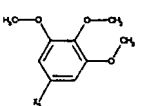
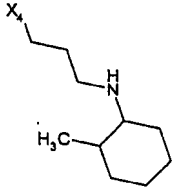


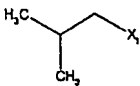
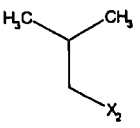
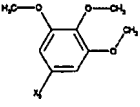
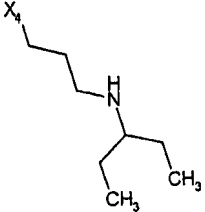
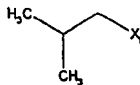
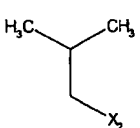
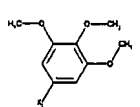
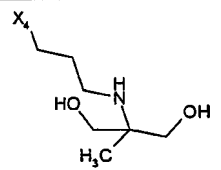
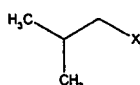
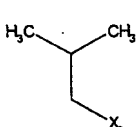
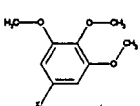
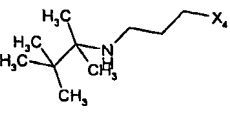
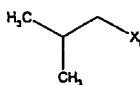
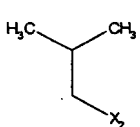
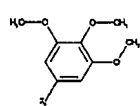
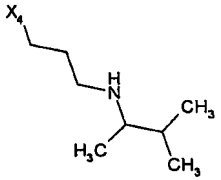
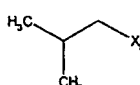
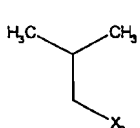
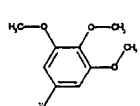
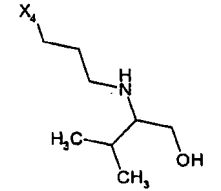
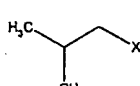
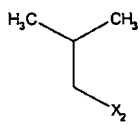
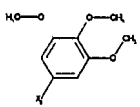
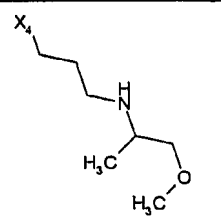
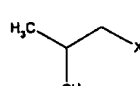
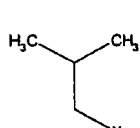
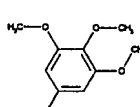
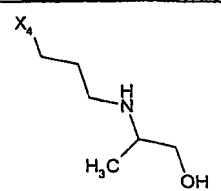
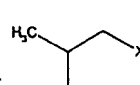
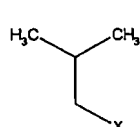
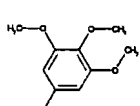
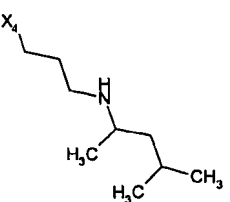
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
492					580,4	8,0
493					646,4	8,2
494					638,5	8,7
495					614,4	8,1
496					652,4	8,3
497					636,4	8,2

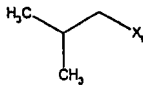
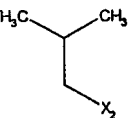
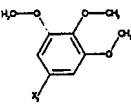
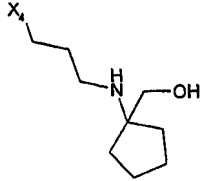
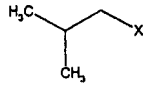
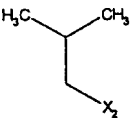
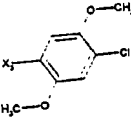
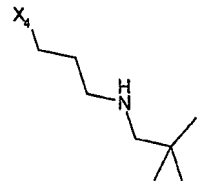
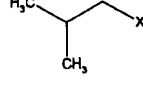
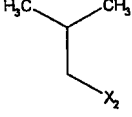
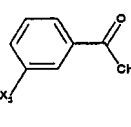
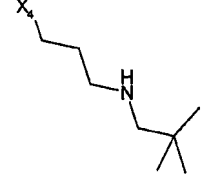
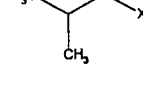
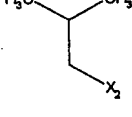
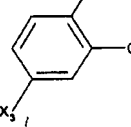
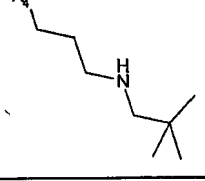
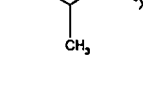
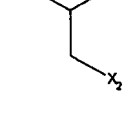
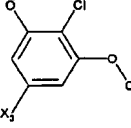
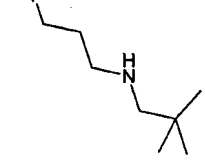
Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
498					630,4	8,3
499					660,4	8,1
500					662,4	8,2
501					644,4	8,4
502					608,4	8,2
503					616,4	8,2

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
504					630,4	8,3
505					554,4	7,8
506					672,4	8,6
507					584,4	7,9
508					568,3	7,9
509					596,4	8,1
510					612,4	8,0

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
511					582,4	8,1
512					556,3	7,9
513					598,3	7,9
514					580,4	8,0
515					552,3	7,9
516					612,4	8,0
517					606,4	8,2
518					624,4	8,4

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
519					612,4	8,0
520					646,4	8,3
521					608,4	8,2
522					616,3	8,2
523					630,3	8,2
524					636,4	8,5
525					608,3	8,2

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
526					582,3	8,1
527					600,3	7,8
528					610,3	8,2
529					582,3	8,1
530					598,3	7,9
531					584,3	7,9
532					570,2	7,8
533					596,4	8,2

Exemples	R1	R2	R3	R4	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
534					610,3	7,9
535					586,3	8,4
536					534,3	7,6
537					540,3	7,9
538					586,3	8,4

### Etude pharmacologique

L'activité antagoniste de la GnRH des composés selon l'invention est mesurée selon les protocoles suivants :

#### Etablissement d'une lignée stable transfectée par le récepteur LHRH humain :

- 5 L'ADNc du récepteur LHRH humain est cloné dans le site EcoRI dans un vecteur d'expression de mammifère pCDNA3.1 (InVitrogen Inc.). Cette construction plasmidique est transfectée grâce à l'Effectene selon les recommandations du fabricant (Qiagen) dans une lignée cellulaire dérivée de rein d'embryon humain, HEK-293 (ATCC) et la sélection est réalisée dans un milieu DMEM contenant 0,5 mg/ml de
- 10 généticine. Les cellules contenant le vecteur d'expression pour le récepteur LHRH sont ensuite clonées par dilution limite puis multipliées en culture. Ces clones cellulaires sont ensuite testés pour l'expression du récepteur LHRH humain par des tests d'inhibition compétitive de liaison et de mesure d'inositol phosphates.

#### Culture cellulaire et préparation membranaire :

- 15 Les cellules HEK-293 exprimant de manière stable le récepteur LHRH humain comme décrit ci-dessus sont cultivées dans un milieu DMEM en présence de 10 % de sérum de veau fœtal et supplémenté par 0,4 mg/ml de généticine (G418, Sigma Chemical Company). Les cellules sont détachées du support de culture avec de l'EDTA 0,5 mM et centrifugées à 500g pendant 10 minutes à 4° C. Le culot cellulaire est lavé dans du
- 20 Tris 50 mM, pH 7.4 et centrifugé deux fois à 500 g pendant 10 minutes. Les cellules sont enfin lysées par sonication puis centrifugées à 39000 g pendant 10 minutes à 4° C. Le culot est re-suspendu dans du Tris 50 mM, pH 7.4 et centrifugé à 50000 g pendant 10 minutes à 4° C afin d'obtenir un culot membranaire réparti en plusieurs aliquotes stockés à -80° C avant utilisation.

#### Etude de l'affinité pour le récepteur LHRH humain :

L'affinité d'un composé de l'invention pour le récepteur LHRH humain est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison de [<sup>125</sup>I-Tyr5]-DTrp<sup>6</sup>-LHRH sur des cellules humaines transfectées par l'ADNc du récepteur LHRH humain.

Les tests d'inhibition compétitive de liaison de [<sup>125</sup>I-Tyr5]-DTrp<sup>6</sup>-LHRH sont réalisés



en duplicats dans des plaques 96 puits en polypropylène. Les membranes des cellules HEK-293 exprimant de manière stable le récepteur LHRH humain (20 µg protéines/puit) sont incubées en présence de [<sup>125</sup>I-Tyr5]-DTrp<sup>6</sup>-LHRH (0,2 nM) pendant 60 minutes à 4° C dans un milieu contenant du Tris/HCl 50 mM pH 7,4, Bacitracine  
5 0,1 mg/ml, BSA 0.1 % (1 mg/ml).

Le [<sup>125</sup>I-Tyr5]-DTrp<sup>6</sup>-LHRH lié est séparé du [<sup>125</sup>I-Tyr5]-DTrp<sup>6</sup>-LHRH libre par filtration au travers de plaques filtrantes constituées de fibre de verre GF/C (Unifilter, Packard) imprégnées de polyéthylènimine 0,1 %, en utilisant un Filtermate 96 (Packard). Les filtres sont ensuite lavés avec du tampon Tris/HCl 50 mM à 4° C  
10 pendant 4 secondes et la radioactivité est comptée à l'aide d'un compteur à scintillation (Packard, Topcount).

La liaison spécifique est calculée après soustraction de la liaison non spécifique (déterminée en présence de DTrp<sup>6</sup>-LHRH 0.1 µM) de la liaison totale. Les données relatives à la liaison proviennent d'une analyse par régression non-linéaire et les valeurs  
15 de constantes d'inhibition (K<sub>i</sub>) sont déterminées.

La détermination du profil agoniste ou antagoniste d'un composé de la présente invention est effectuée par la méthode décrite ci-dessous.

#### Test fonctionnel : Inhibition de la production d'Inositol Phosphates intracellulaire

Des cellules HEK-293 exprimant de manière stable le récepteur GnRH humain sont  
20 cultivées à raison de 200.000 cellules par puit en plaque 24 puits recouverts de poly-D-lysine (Falcon Biocoat) dans un milieu DMEM en présence de 10 % de sérum de veau foetal et 0,4 mg/ml de généticine pendant 24 heures.

Le milieu est ensuite remplacé par du DMEM ne contenant pas d'Inositol en présence de 10 % de sérum de veau foetal et de 1µCi/ml de [3H]myo-inositol (Amersham)  
25 pendant 16-18 heures à 37° C.

Les cellules sont lavées avec du DMEM ne contenant pas d'inositol en présence de 10mM de Chlorure de Lithium et incubées 30 minutes à 37° C.

La production d'Inositol Phosphates est stimulée par l'addition de DTrp<sup>6</sup>-LHRH 0.5 nM pendant 45 minutes à 37° C.

L'effet antagoniste d'un composé est mesuré par l'addition simultanée de DTrp<sup>6</sup>-LHRH 0,5 nM et du composé à tester à différentes concentrations croissantes (exemple :  $10^{-10}$  M à  $10^{-5}$  M).

- 5 Le milieu réactionnel est éliminé et 1 ml de d'acide formique 0,1 M sont ajoutés et incubés 5 minutes à 4° C.

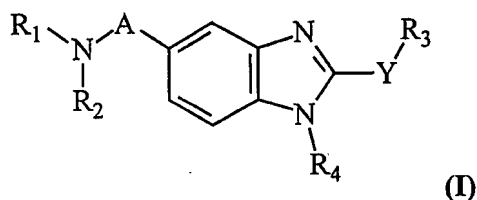
La plaque est ensuite congelée à -80° C puis décongelée à température ambiante.

Les inositols phosphates sont ensuite séparés de la totalité des inositols intracellulaires sur résine échangeuse d'ion (Biorad) par élution avec du formate d'ammonium 1M et de l'acide formique 0,1M.

- 10 La quantité d'inositols phosphates en sortie de colonne est finalement mesurée en présence de liquide scintillant.

#### *Résultats :*

- 15 Les tests effectués selon les protocoles décrits ci-dessus ont permis de montrer que les produits de formule générale (I) définie dans la présente demande ont une bonne affinité sur le récepteur LHRH, la constante d'inhibition  $K_i$  sur ce récepteur étant inférieure au micromolaire pour certains des composés exemplifiés.

**REVENDICATIONS****1. Composé de formule générale**

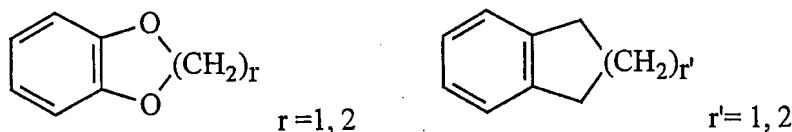
sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

5 A représente -CH<sub>2</sub>- ou -C(O)- ;

Y représente -S- ou -NH- ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle, un (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>)bicycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle identiques ou différents, ou un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X dans laquelle

10 X représente, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle, aryl-carbonyle ou hétéroaryle, ou bien un radical de formule



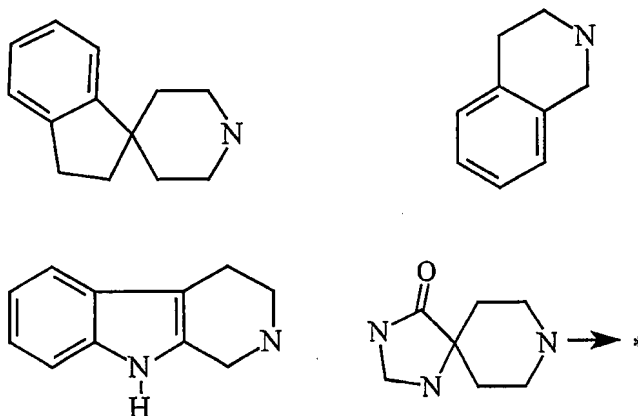
les radicaux (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents  
15 choisis parmi : -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X'-Y', halo, oxo, nitro, cyano, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino et di((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl)amino, hydroxy, N<sub>3</sub> ;

X' représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-, -NH-SO<sub>2</sub>- ou une liaison covalente ;

Y' représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; hétéroaryle ou aryle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halo, nitro, cyano, amino, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, hydroxy, N<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino et di((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl)amino ;

n représente un entier de 0 à 6 et n' un entier de 0 à 2 ;

ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle, un hétérobicycloalkyle ou un radical de formule :

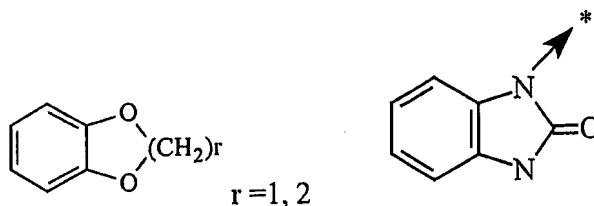


le radical que forment ensemble R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X''-Y'', oxo, hydroxy, halo, nitro, cyano ;

X'' représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O- ou une liaison covalente ;

Y'' représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, arylalkyle, ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-carbonyle, halo, hydroxy, nitro, cyano, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino et di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino) ; ou bien un radical de formule



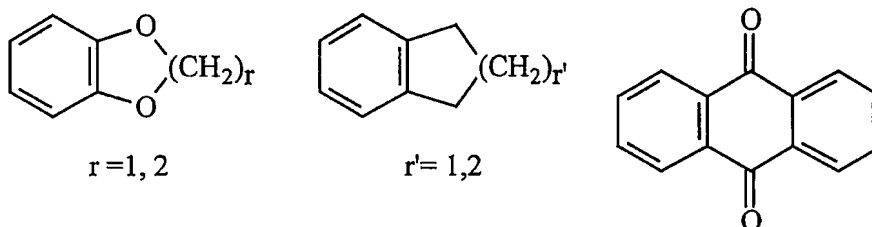
$n''$  représente un entier de 0 à 4 ;

$R_3$  représente  $-(CH_2)_p-W_3-(CH_2)_p-Z_3$

$W_3$  représente une liaison covalente,  $-CH(OH)-$  ou  $-C(O)-$  ;

$Z_3$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle, adamantyle, aryle, un hétéroaryle, ou bien un radical de formule

5



le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_{p''}-V_3-Y_3$ , halo, nitro, cyano,  $N_3$ , hydroxy ;

$V_3$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-SO_2-$  ou une liaison covalente ;

10  $Y_3$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, amino,  $(C_1-C_6)$ alkylamino, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino, phénylcarbonylméthyle, hétérocycloalkyle ou aryle ;

$p$ ,  $p'$  et  $p''$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R''_4$

15  $R''_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle ou  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Q_4-Z_4$  ;

$Q_4$  représente une liaison covalente,  $-CH_2-CH(OH)-[CH_2]_t-[O]_{t'}-[CH_2]_{t''}$ -ou  $-C(O)-O-$  ;

5  $t, t'$  et  $t''$  représentent, indépendamment, 0 ou 1 ;

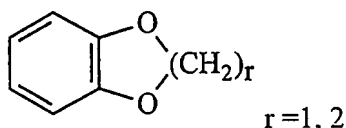
$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituents identiques ou différents choisis parmi :  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkylthio,  $(C_1-C_6)$ alkyldithio et hydroxy ;  $(C_2-C_6)$ alkenyle ;  $(C_2-C_6)$ alkynyle ;  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituents identiques ou différents choisis parmi :  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle et  $(C_1-C_6)$ hydroxyalkyle ; cyclohexène ; adamantyle ; hétéroaryle ; aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis de formule  $-(CH_2)_{q''}-V_4-Y_4$ , hydroxy, halo, nitro, cyano ;

$V_4$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-C(O)-$  ou une liaison covalente ;

15  $Y_4$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; amino ;  $(C_1-C_6)$ alkylamino ; di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino ; aralkyle ; hétérocycloalkyle ;

$q''$  représente un entier de 0 à 4 ;

20 ou bien  $Z_4$  représente un radical de formule



$s$  et  $s'$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

2. Composé de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que A représente  $-C(O)-$  ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

3. Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisé en ce que

le cycloalkyle que représente X est le cyclohexyle ou le cycloheptyle ;

l'hétérocycloalkyle que représente X est choisi parmi : pipéridine, morpholine, pyrrolidine, thiazolidine et tétrahydrothiophène ;

5 l'aryle que représente X est le radical phényle, naphtyle ou fluorényle ;

l'aryle du radical aryl-carbonyle que représente X, est le radical phényle ;

l'hétéroaryle que représente X est choisi parmi : pyridine, imidazole, thiophène, indole, carbazole et isoquinoléine ;

l'hétéroaryle que représente Y' est choisi parmi oxazole et imidazole ;

10 l'aryle que représente Y' est le radical phényle ;

l'hétérocycloalkyle que représente Y' est la pipérazine ;

l'hétérocycloalkyle que forment ensemble R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, est choisi parmi : pipéridine, pipérazine, diazépane, thiazolidine et morpholine ;

15 le cycloalkyle que représente Y'' est le cyclopentyle ou le cyclohexyle ;

l'hétérocycloalkyle que représente Y'' est choisi parmi : pipéridine, pyrrolidine et morpholine ;

l'arylalkyle et l'aryle que représente Y'' sont respectivement le radical benzyle et le radical phényle ;

20 l'hétéroaryle que représente Y'' est choisi parmi : pyridine, pyrazine, furane et thiophène. ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

4. Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que

l'aryle que représente Z<sub>3</sub> est le radical phényle ou naphtyle ;

25 l'hétéroaryle que représente Z<sub>3</sub> est choisi parmi benzo[b]thiophène et benzo[b]furanne ;

l'hétérocycloalkyle et l'aryle que représente  $Y_3$  sont respectivement les radicaux pyrrolidine et phényle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

5. Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que

5 l'hétérocycloalkyle que représente  $R''_4$  est choisis parmi : pipérazine, pipéridine, morpholine et pyrrolidine ;

l'aralkyle qui substitue éventuellement l'hétérocycloalkyle que représente  $R''_4$  est le radical benzyle ;

l'hétéroaryle que représente  $R''_4$  est l'imidazole ;

10 le  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle que représente  $Z_4$  est le cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle ;

l'hétéroaryle que représente  $Z_4$  est choisi parmi : pyridine, thiophène, indole et furane ;

l'aryle que représente  $Z_4$  et est le phényle ou naphthyle ;

l'aralkyle que représente  $Y_4$  est benzyle ;

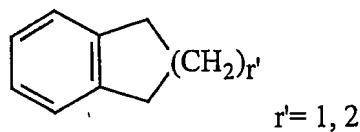
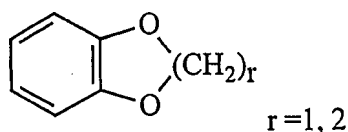
15 l'hétérocycloalkyle que représente  $Y_4$  est la pyrrolidine ;

l'aralkyle qui est substitué sur l'hétérocycloalkyle que forment ensemble  $W_4$  et  $W'_4$  est le radical benzyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

20 6. Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que A représente  $-C(O)-$  et  $R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical  $((C_1-C_8)$ alkyle ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X$  dans laquelle

X représente, amino, di(alkyl)amino, adamantyle, cyclohexyle, cycloheptyle, pipéridine, morpholine, pyrrolidine, phényle, pyridine, imidazole, thiophène, indole, carbazole étant éventuellement substitué  $(C_1-C_6)$ alkyle, ou bien un radical de formule



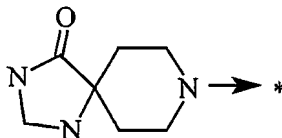
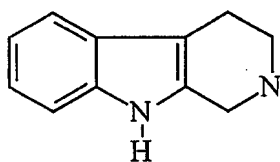
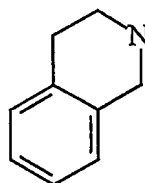
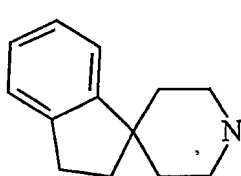


les radicaux pipéridine, pyrrolidine et phényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_n-X'-Y'$ , halo, oxo, amino et di((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl)amino ;

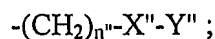
X' représente -O-, -S-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-, -NH-SO<sub>2</sub>- ou une liaison covalente ;

5 Y' représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, oxazole, phényle éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou pipérazine éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, pipéridine, pipérazine et diazépane, thiazolidine, morpholine, ou un radical cyclique de formule :



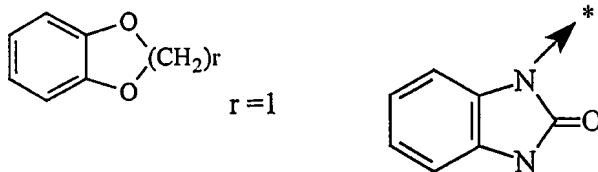
10 le radical que forment ensemble R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :



X'' représente -C(O)-, -C(O)-O- ou une liaison covalente ;

15 Y'' représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; di(alkyl)amino, cyclopentyle, cyclohexyle, pipéridine, pyrrolidine, morpholine, benzyle, pyridine, pyrazine, furane, thiophène, ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-carbonyle et halo ; ou bien Y'' représente un radical de formule

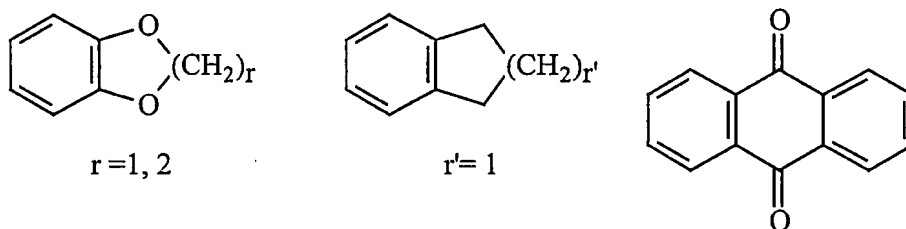


ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

7. Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que A  
5 représente -C(O)- et R<sub>3</sub> représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-W<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p'</sub>-Z<sub>3</sub>

W<sub>3</sub> représente une liaison covalente, -CH(OH)- ou -C(O)- ;

Z<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényle, naphtyle, benzo[b]thiophène, benzo[b]furannyle, ou bien un radical de formule



le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  
10 identiques ou différents choisis parmi : -(CH<sub>2</sub>)<sub>p''</sub>-V<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub>, halo, nitro, cyano ;

V<sub>3</sub> représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO<sub>2</sub>- ou une liaison covalente ;

Y<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; amino ; di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino ; phénylcarbonylméthyle ; pyrrolidine ou phényle ;

15 p, p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 2 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

8. Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que A représente -C(O)- et R<sub>4</sub> représente un radical de formule-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-R''<sub>4</sub>

$R''_4$  représente le cycle pipéridine éventuellement substituée par benzyle, pipérazine éventuellement substituée par benzyle, ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

5  $W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Q_4-Z_4$  ;

$Q_4$  représente une liaison covalente,  $-CH_2-CH(OH)-$ ,  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-CH_2-$  ou  $-C(O)-O-$  ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkylthio,  $(C_1-C_6)$ alkyldithio ou un ou deux radicaux hydroxy ;  $(C_2-C_6)$ alkenyle ;  $(C_2-C_6)$ alkynyle ; cyclopropyle éventuellement substitué par alkoxy-carbonyl ; cyclobutyle ; cyclopentyle éventuellement substitué par hydroxyalkyl ; cyclohexyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ; cycloheptyle ; cyclohexène ; adamantyle ; pyridine, thiophène, indole, furane, naphthyle ; phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_q-X_4-Y_4$ , hydroxy, halo et cyano ;

10  
15

$X_4$  représente  $-O-$  ou une liaison covalente ;

$Y_4$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $di((C_1-C_6)alkyl)amino$  ou pyrrolidine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

20 9. Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que A représente  $-C(O)-$ , Y représente  $-NH-$  et

$R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$R_3$  représente  $-(CH_2)_p-W_3-(CH_2)_{p'}-Z_3$

$W_3$  représente une liaison covalente ;  $Z_3$  représente le radical phényle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_p''-V_3-Y_3$  et halo ;  $V_3$  représente  $-O-$  ou  $-S-$  ; et  $Y_3$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ; p, p' et p'' représentent 0 ;

25

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R''_4$  ;

$R''_4$  représente un radical de formule  $-NW_4W'_4$  ;

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Q_4-Z_4$  ;

5  $Q_4$  représente une liaison covalente ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle éventuellement substitué par hydroxy,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, hétéroaryle, aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis de formule  $-(CH_2)_{q''}-V_4-Y_4$  ;

$V_4$  représente -O- ou une liaison covalente ;

10  $Y_4$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino ;

$q''$  représente 0 ; s représente un entier de 2 à 4, et s' un entier de 1 à 2 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

10. Composé de formule I selon la revendication 9, caractérisé en ce que le  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle est choisi parmi cyclopentyle et cyclohexyle, l'hétéroaryle représente  
15 la pyridine et l'aryle le phényle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

11. Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que A représente -C(O)-, Y représente l'atome de soufre et

$R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

20  $R_3$  représente  $-(CH_2)_p-W_3-(CH_2)_{p'}-Z_3$

$W_3$  représente une liaison covalente ou -C(O)- ;  $Z_3$  représente le radical phényle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :

$-(CH_2)_{p''}-V_3-Y_3$  et halo ;  $V_3$  représente -O- ou une liaison covalente ; et  $Y_3$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino ; p représente 1, et p'

25 et p'' représentent 0 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R''_4$  ;

$R''_4$  représente un radical de formule  $-NW_4W'_4$  ;

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Q_4-Z_4$  ;

5  $Q_4$  représente une liaison covalente ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle, hétéroaryle, aryle

$s$  représente un entier de 2 à 4, et  $s'$  un entier de 1 à 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

12. Composé de formule I selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'hétéroaryle  
10 représente la pyridine et l'aryle le phényle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

13. Composé de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que A représente  $-CH_2-$ , Y  $-NH-$  et  $R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, un radical  $((C_1-C_6)$ alkyle ;  $R_3$  représente un phényle substitué par un ou plusieurs substituants  $(C_1-C_6)$ alkoxy  
15 identiques ou différents ;  $R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R''_4$  ;  $R''_4$  représente un radical de formule  $-NW_4W'_4$  ;  $W_4$  représente  $(C_1-C_8)$ alkyle ;  $W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Q_4-Z_4$  ;  $Q_4$  représente une liaison covalente et  $Z_4$  représente la pyridine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

14. A titre de médicament, un composé de formule I telle que définie à l'une des  
20 revendications 1 à 13, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables dudit composé de formule I.

15. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament tel que défini à la revendication 14, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

25 16. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 13, pour la préparation d'un médicament pour le traitement, chez la femme, de l'endométriose, du fibrome, du syndrome des ovaires polykystiques, du cancer du sein, de l'ovaire et de l'endomètre, de

la désensibilisation hypophysaire gonadotrope lors des protocoles de procréation médicalement assistée.

17. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 13, pour la préparation d'un médicament pour le traitement, chez l'homme, de l'hyperplasie bénigne de la prostate et le cancer de la prostate.

18. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 13, pour la préparation d'un médicament pour le traitement de la puberté précoce masculine ou féminine.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/04477

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D235/28 C07D235/30 C07D401/12 C07D409/14 C07D401/14  
 C07D405/12 C07D401/06 C07D409/12 C07D405/14 C07D403/12  
 C07D413/12 C07D401/04 C07D403/14 C07D471/04 C07D417/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200030 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 2000-342515 XP002210484 & JP 2000 095767 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 4 April 2000 (2000-04-04) abstract	1,14-18
A	WO 97 21435 A (MERCK & CO., INC.) 19 June 1997 (1997-06-19) the whole document	1,14-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 2003

Date of mailing of the international search report

24/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 02/04477

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/10 A61K31/4184 A61K31/4439 A61P5/24  
 //(C07D471/04, 221:00, 209:00), (C07D471/10, 235:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*8\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 2003

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/04477

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2000095767 A	04-04-2000	NONE	
WO 9721435 A	19-06-1997	AU 704937 B2	06-05-1999
		AU 1291997 A	03-07-1997
		CA 2240115 A1	19-06-1997
		EP 0868178 A1	07-10-1998
		JP 11504040 T	06-04-1999
		JP 3092947 B2	25-09-2000
		JP 2001039871 A	13-02-2001
		WO 9721435 A1	19-06-1997
		US 5756507 A	26-05-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No  
PCT/FR 02/04477

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7    C07D235/28    C07D235/30    C07D401/12    C07D409/14    C07D401/14 C07D405/12    C07D401/06    C07D409/12    C07D405/14    C07D403/12 C07D413/12    C07D401/04    C07D403/14    C07D471/04    C07D417/06					
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7    C07D    A61K    A61P					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>					
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents				no. des revendications visées
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200030 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 2000-342515 XP002210484 & JP 2000 095767 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 4 avril 2000 (2000-04-04) abrégé				1,14-18
A	WO 97 21435 A (MERCK & CO., INC.) 19 juin 1997 (1997-06-19) le document en entier				1,14-18
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>					
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*&amp;* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">8 avril 2003</div>			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">24/04/2003</div>		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Allard, M</div>		

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No  
PCT/FR 02/04477

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D471/10 A61K31/4184 A61K31/4439 A61P5/24  
//(C07D471/04,221:00,209:00),(C07D471/10,235:00,221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 avril 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Allard, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR.02/04477

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 2000095767 A	04-04-2000	AUCUN	
WO 9721435 A	19-06-1997	AU 704937 B2	06-05-1999
		AU 1291997 A	03-07-1997
		CA 2240115 A1	19-06-1997
		EP 0868178 A1	07-10-1998
		JP 11504040 T	06-04-1999
		JP 3092947 B2	25-09-2000
		JP 2001039871 A	13-02-2001
		WO 9721435 A1	19-06-1997
		US 5756507 A	26-05-1998